

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

РЕКОМЕНДОВАН ВАК МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Председатель
редакционного совета
академик РАН М.Д. Алиев

Главный редактор
профессор В.А. Горбунова

Научный редактор
профессор Н.И. Переводчикова

Заместители главного редактора
А.А. Феденко, Б.Ю. Бохян

Ответственный секретарь
Е.А. Сушенцов

Редакционная коллегия

О.А. Анурова канд. мед. наук	И.Р. Сафин канд. мед. наук
О.П. Близнюков канд. мед. наук	Э.Р. Мусаев д-р мед. наук
Я.В. Вишневская канд. мед. наук	Б.Е. Полоцкий д-р мед. наук, проф.
А.М. Гарин д-р мед. наук, проф.	В.А. Соболевский д-р мед. наук, проф.
Г.И. Губина канд. мед. наук	В.А. Соколовский д-р мед. наук
Б.И. Долгушин д-р мед. наук, проф. член-корр. РАН	Е.В. Степанова д-р биол. наук
Д.В. Нисиченко канд. мед. наук	Д.Л. Строяковский канд. мед. наук
А.И. Карселадзе д-р мед. наук, проф.	В.В. Тепляков д-р мед. наук, проф.
М.А. Кропотов д-р мед. наук	С.И. Ткачев д-р мед. наук, проф.
М.Р. Личиницер д-р мед. наук, проф., академик РАН	Е.М. Трещалина д-р мед. наук, проф.
А.Б. Лукьянченко д-р мед. наук, проф.	И.Н. Туркин д-р мед. наук
	С.А. Тюляндин д-р мед. наук, проф.
	Т.К. Харатишвили д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	Н.Е. Кушлинский (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	А.Ф. Лазарев (Барнаул)
С.Х. Атаев (Туркмения)	Г.М. Манихас (Санкт-Петербург)
А.Ю. Барышников (Москва)	Е.Г. Матякин (Москва)
Р.О. Гага (Грузия)	А.Н. Махсон (Москва)
А.М. Галстян (Армения)	В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
Г.И. Гафтон (Санкт-Петербург)	С.Н. Наврузов (Узбекистан)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	К.Ш. Нургазиев (Казахстан)
А.Г. Дедков (Украина)	И.В. Поддубная (Москва)
Л.В. Демидов (Москва)	В.Г. Поляков (Москва)
Д.З. Закирходжаев (Таджикистан)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
И.В. Залуцкий (Беларусь)	Г.А. Франк (Москва)
И.Б. Зборовская (Москва)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
З.Г. Кадагидзе (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Н.К. Касиев (Киргизия)	И.Б. Щепотин (Украина)
Б.И. Копнин (Москва)	Ю.В. Шишкин (Москва)

Содержание

■ От редакции

- А.В. Федорова, И.И. Барна, А.Б. Блудов, А.С. Неред, Я.А. Замогильная, Н.В. Кочергина. Фиброзная дисплазия 3

■ Саркомы костей

- В.А. Соболевский, Р.Б. Азимова. Использование торакодорзального лоскута для реконструкции дефектов стопы у пациентов с опухолями пяточной кости .. 12
- Е.А. Сушенцов, В.А. Соколовский, Р.М. Кабардаев, А.З. Дзампаев, М.С. Кубиров, А.П. Николаев. Эндопротезирование диафизарных дефектов при опухолях костей 20
- И.Р. Аглуллин, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова. Реконструктивный этап при оперативном лечении злокачественных опухолей костей таза. Первый опыт применения системы «patient matched implant hemi pelvis» biomet 26

■ Саркомы мягких тканей

- А.Л. Стародубцев, Ю.А. Рагулин, А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, В.Е. Иванов. Современное состояние хирургического лечения метастатического поражения легких при саркомах опорно-двигательного аппарата 30
- И.К. Мнацаканян, М.А. Чекалова, Н.И. Лазарева, А.А. Феденко. Ультразвуковая диагностика метастазов лейомиосаркомы матки 37
- А.А. Феденко, А.А. Конев, Б.Ю. Бохян, В.А. Горбунова. Первый российский опыт применения пазопаниба в лечении больных саркомами мягких тканей 44
- Р. Мусаев, М.М. Давыдов, И.Г. Комаров, Е.А. Сушенцов, Д.И. Сафронов, Р.А. Сетдинов. Комбинированный доступ в лечении больных нейроренными забрюшинными опухолями, распространяющимися в крестцовый канал 52

■ Опухоли кожи

- К.В. Орлова, В.В. Делекторская, М.Г. Якубовская, Я.В. Вишневская, Т.Т. Кондратьева, Н.Ф. Орел, Л.В. Демидов. Распространенность полиомавируса клеток Меркеля и его клиническое значение у пациентов с карциномой Меркеля 58

■ Экспериментальная онкология

- И.С. Рагинов, Л.Р. Валиуллин, В.И. Егоров, И.Р. Сафин, Р.Р. Зиннуров. Молекулярно-клеточные процессы взаимодействия костной ткани и импланта 63

■ Опухоли головы и шеи

- Д.В. Рогожин, Ф. Бертони, Д. Ванэль, М. Гамбаротти, А. Риги, И.В. Булычева, Д.М. Коновалов, А.Г. Талалаев, В.Ю. Рошин, М.В. Болотин, А.В. Лопатин. Доброкачественные фиброзно-костные поражения краниофациальной зоны у детей и подростков: анализ 28 случаев 65
- А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Б.Ю. Юсупов, А.И. Хасанов. Значение внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечении неэпителиальных злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух 74

■ Организация здравоохранения

- А.П. Николаев, Д.В. Бутюгин, К.Н. Жуков. Государственное регулирование обращения медицинских изделий — проблемы совершенствования правового механизма и повышение конкурентной способности 79

■ Хроника научной жизни

- Конгрессы, конференции, форумы 83
- Поздравляем с Днем рождения! 84

■ Для авторов

- Требования к оформлению рукописей 85

Учредители

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Зарегистрирован в Министерстве
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009

Выходит 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному
рецензированию ведущими российскими
специалистами

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов

Использование материалов журнала допускается
только по согласованию с редакцией

При перепечатке материалов ссылка на журнал
обязательна

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

Генеральный директор
Наталья Королева

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технические редакторы
Лидия Вязьмина,
Наталья Осокина

Корректор
Мария Козлова

Отдел рекламы:
Тел./факс 8 (499) 724-39-02,
тел. 8 (495) 335-08-14
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:
Тел. 8 (499) 724-39-02
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:
117342, Москва,
Профсоюзная ул., д. 69, офис 208
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

© ФГБНУ «Российский онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина»

© Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

© ООО «Фармарус Принт Медиа»

Подписка на 1-е полугодие 2015 г.

Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс — 13157

Отпечатано в типографии
ООО «Арт-реклама»
117587, г. Москва, ул. Кировоградская,
д. 14, корп. 1, офис 101

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

Contents

■ Editorial

Fedorova A.V., Barna I.I., Bludov A.B., Nered A.S., Zamogilnaya Ya.A., Kochergina N.V. Fibrous dysplasia 3

■ Bone Tumors

Sobolevsky V.A., Azimova R.B. Thoracodorsal flap in plastic and reconstructive surgery 12

Sushentsov E.A., Sokolovsky V.A., Kabardaev R.M., Dzampaev A.Z., Kubirow M.S., Nikolaev A.P. Intercalary diaphyseal endoprosthesis reconstruction for malignant bone tumors 20

Aglullin I.R., Safin I.R., Rukavishnikov D.V., Rodionova A.Yu. Reconstructive phase in surgical treatment of malignant bone tumors of pelvis. The first experience of application of the «Patient matched implant hemipelvis» biomet 26

■ Soft tissue sarcomas

Starodubtsev A.L., Ragulin Yu.A., Kurilchik A.A., Zubarev A.L., Ivanov V.E. Current state of surgical treatment of pulmonary metastases of musculoskeletal sarcomas 30

Mnatsakanyan I.K., Chekalova M.A., Lasareva N.I., Fedenko A.A. Ultrasound diagnostics of uterus leiomyosarcoma metastases 37

Fedenko A.A., Konev A.A., Bokhyan B.U., Gorbunova V.A. First russian experience of pazopanib in the treatment of soft tissue sarcomas 44

Musaev I.R., Davidov M.M., Komarov I.G., Sushencov E.A., Safronov D.I., Sedikov R.A. Combined approach in the treatment of patients with neurogenic retroperitoneal tumors with sacral canal invasion 52

■ Tumors of the skin

Orlova K.V., Delektorskaya V.V., Yakubovskaya M.G., Vishnevskaya Y.V., Kondratieva T.T., Orel N.F., Demidov L.V. Prevalence and Clinical Significance of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma 58

■ Experimental oncology

Raginov I.S., Valiullin L.R., Egorov V.I., Safin I.R., Zinnurov R.R. Molecular and cellular processes of osteal tissue and implant interaction 63

■ Head and Neck tumors

Rogozhin D.V., Bertoni F., Vanel D., Gambarotti M., Rigi A., Bulicheva I.V., Kononov D.M., Talalaev A.G., Roschin V.U., Bolotin M.V., Lopatin A.V. Benign fibroosseous lesions of craniofacial area in children and adolescents. Evaluation of 28 cases 65

Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M., Yusupov B.Y., Khasanov A.I. Value of intra-arterial chemotherapy in surgical treatment of non epithelial malignant tumors of maxilla, nasal and paranasal sinuses 74

■ Health Care Management

Nikolaev A., Butyugin D., Zhukov K. Government regulation of the treatment of medical devices - problems improving the legal framework and enhancing the competitiveness of domestic production 79

■ Chronicles

Congresses, Conferences 83

Birthday anniversaries 84

■ For Authors

Instructions for Authors 85

ФИБРОЗНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

А.В. Федорова, И.И. Барна, А.Б. Блудов, А.С. Неред, Я.А. Замогильная, Н.В. Кочергина
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: фиброзная дисплазия, доброкачественные процессы костей, лучевая диагностика костно-суставного аппарата

Представлен обзор литературы, посвященный классификации, эпидемиологии, клинической картине и лучевой диагностике фиброзной дисплазии скелета. Фиброзная дисплазия (ФД) представляет собой доброкачественный патологический процесс скелета, который развивается в детском возрасте. Клиническая картина ФД во многом определяется локализацией в скелете и объемом его поражения. При малых размерах ФД может протекать бессимптомно и обнаруживаться как случайная находка. В ряде случаев рентгенологическая картина ФД сопровождается трудностями дифференциальной диагностики с доброкачественными опухолями скелета.

Фиброзная дисплазия (ФД) представляет собой доброкачественный патологический процесс, при котором в костях скелета взамен нормальной костной ткани происходит разрастание волокнистой соединительной ткани [1]. В основе фиброзной дисплазии, по мнению большинства специалистов, лежит аномалия развития остеобластической мезенхимы, которая утрачивает способность преобразовываться в хрящевую и костную ткани и трансформируется в волокнистую соединительную ткань [2]. Заболевание начинается в детстве, но вследствие частого длительного бессимптомного течения может обнаруживаться в любом возрасте. Основываясь на том факте, что процесс нередко обнаруживается в раннем детском возрасте, можно предполагать его врожденный характер. Фиброзная дисплазия медленно прогрессирует, а после наступления половой зрелости стабилизируется, однако пораженный костный орган на всю жизнь остается структурно и функционально неполноценным [2].

Клиническая характеристика и локализация

Фиброзная дисплазия может поражать любой отдел скелета и в равной степени встречаться у представителей всех рас и разного пола. В зависимости от распространенности процесса выделяют моноостальную и полиостальную формы фиброзной дисплазии. Рядом авторов также отдельно рассматривается фиброзная дисплазия черепа [3, 4]. По мере достижения половой зрелости ФД, как правило, утрачивает свою активность, а прогрессирование может быть вызвано

беременностью. Стоит отметить тот факт, что показатели встречаемости фиброзной дисплазии, а также ее отдельных форм очень сильно отличаются в различных литературных источниках. Тем не менее ФД является одним из самых частых доброкачественных патологических процессов скелета.

Моноостальная форма фиброзной дисплазии (МФД) встречается в шесть раз чаще, чем полиостальная [5–7]. МФД никогда не переходит в полиостальную форму фиброзной дисплазии [6] и характеризуется наличием одного или нескольких очагов поражения в пределах одной кости. По данным Henry A. [8], пик заболеваемости МФД приходится на 10–15 лет, особенно при локализации в длинных трубчатых костях. Анализ 427 случаев [6] показал, что наиболее частым местом локализации были ребра (28%), затем следовал проксимальный отдел бедренной кости (23%), кости черепа (20%) и большеберцовая кость (8%). В оставшемся 21% случаев в процесс вовлекались кости верхней конечности, таза и позвоночника. МФД может длительное время протекать бессимптомно и обнаруживаться как случайная находка. Клинические проявления неспецифичны и во многом зависят от объема поражения той или иной кости. Может возникать деформация конечности, припухлость, боль, патологические переломы и ограничение функции соответствующих суставов. Болевой симптом носит непостоянный невыраженный характер и во многом связан с развитием патологических переломов. При поражении тела или тел позвонков может развиваться патологическое искривление позвоночного столба, а также появиться неврологическая симптоматика корешкового или реже спинального характера. При локализации процесса в тазовых костях возможно развитие деформации с последующим изменением

Адрес для корреспонденции

Замогильная Я.А.
E-mail: yzamogilnaya@gmail.com

осанки и искривлением позвоночника. Умеренное нарушение дыхательной функции легкого возможно при массивном поражении с вовлечением нескольких ребер.

При полиостальной форме фиброзной дисплазии (ПФД) процесс может быть мономелическим — с вовлечением одной конечности, или полимелическим — с поражением различных конечностей. При мономелическом поражении вовлекаются кости нижней конечности и половина таза одной стороны тела, при полимелическом процесс более распространен, с вовлечением конечностей, костей осевого скелета и черепа [7]. По мнению одних авторов [2], ПФД всегда сопровождается односторонним характером поражения, по мнению других [1] — может вовлекать различные отделы скелета. ПФД наиболее часто поражает бедренную кость (92%) и большеберцовую кость (72%), кости таза (78%), лицевого отдела черепа (50%), а также кости верхней конечности, ребра, позвоночник (14%) [9]. Клинически ПФД протекает тяжелее, сопровождается более грубой деформацией скелета, частыми патологическими переломами, которые, по данным Harris и соавторов [9], обнаруживаются в 85% случаев на момент обследования. Таким образом, несмотря на то, что фиброзная дисплазия может длительное время протекать бессимптомно и выявляться в любом возрасте, полиостальная ее форма благодаря более выраженной клинической картине диагностируется раньше, в первом-втором десятилетиях жизни [6]. ПФД может являться составной частью синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта (McCune—Albright syndrome) в 3% случаев и синдрома Мазабрауда (Mazabraud syndrome). Для синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта характерна триада симптомов, которая помимо фиброзной дисплазии костей включает асимметричную пигментацию кожных покровов по типу «кофейных пятен» и разнообразные эндокринопатии, наиболее частой из которых является гонадотропнозависимое преждевременное половое созревание. Причину возникновения данного синдрома связывают с мутацией в гене, который кодирует α -субъединицу гуанидинтрифосфат-связывающего белка, принадлежащего к классу стимулирующих (Gsa). Мутация возникает спорадически на постзиготной стадии. Синдром Мазабрауда (Mazabraud syndrome) представляет собой сочетание фиброзной дисплазии костей с множественными внутримышечными миксомами, которые в большинстве случаев располагаются в крупных мышцах. Синдром Мазабрауда чаще обнаруживается у женщин. Редко на фоне фиброзной дисплазии могут возникать злокачественные опухоли, чаще всего остеосаркома [10], реже фибросаркома. По данным Ruggieri P. и соавторов [10] и Schwartz D. and Alpert M. [11], озлокачествление может происходить в 0,4–1% случаев, что сопровождается неблагопри-

ятным прогнозом, больные проживают в среднем не более 3–4 лет [12]. Однако стоит отметить, что в исследование Ruggieri P. и соавторов [10] половина всех больных подвергалась лучевой терапии. Тем не менее в отличие от других заболеваний фиброзную дисплазию не рассматривают как фоновый процесс для развития сарком костей.

Выделение **фиброзной дисплазии черепа** в обособленную форму имеет весьма условный характер и, вероятнее всего, обосновано с клинической точки зрения. При множественном характере поражения скелета кости черепа вовлекаются в процесс в 50% случаев [3]. Чаще поражаются кости переднего отдела черепа: лобная, клиновидная, верхнечелюстная, решетчатая. Реже в процесс вовлекаются теменные и затылочная кости. Клинически данная локализация ФД проявляется различной степенью деформации черепа, прежде всего его лицевой части, а также симптомами сдавления окружающих структур. При этом стоит отметить, что грубые органические расстройства со стороны различных отделов головного мозга не возникают, так как описанные изменения развиваются медленно, в течение всего периода формирования скелета, что обеспечивает достаточно полную компенсацию. Однако у некоторых больных все же выявляется умеренная заторможенность, задержка умственного развития, некоторое снижение интеллекта [2]. С возраста 25–30 лет могут появиться головные боли, головокружения, повышенная утомляемость, возникнуть ангиодистонический синдром (лабильность пульса и давления при различных пробах). При поражении передней черепной ямки, т. е. лобно-орбитальной области, могут возникать следующие симптомы: сужение орбиты, смещение ее книзу и кнаружи, экзофтальм, гипертелоризм (изменение расстояния между орбитами), глазодвигательные нарушения, дефект бинокулярности зрения, утолщение надбровья. При поражении перпендикулярной пластинки решетчатой кости и сошника (носовой перегородки) отмечается затруднение носового дыхания и постоянное слезотечение по причине сдавления слезно-носовых каналов. В случаях выраженных изменений в костях лицевого скелета форма лица больного искажается и внешне напоминает широко используемое при разных патологических процессах понятие «львиного лица» (Leontiasis ossea). При вовлечении в процесс средней черепной ямки может развиваться атрофия зрительного нерва, как правило, одностороннего характера, с последующим нарушением зрения различной степени выраженности. Возможна деформация турецкого седла, однако нарушения функции гипофиза не происходит. При поражении блюменбахова ската и боковых отделов средней черепной ямки возникают незначительно выраженные органические симптомы: анизокория, слабость жевательных мышц, асимметрия

носогубных складок, снижение глоточных рефлексов, дизартрия, гиперфлексия с патологическими знаками и иногда судорожные припадки. При распространении процесса на каменистую часть височной кости могут появиться симптомы поражения слухового нерва: снижение или потеря слуха, возможны и патологические звуковые ощущения (звон, шум). Иногда возникает невралгия тройничного нерва или гипостезия в его зоне. При поражении чешуи затылочной кости отмечается ограничение движения головы. При значительной деформации затылочной кости может возникать стойкая невралгия затылочного нерва. Однако нарушение функций мозжечка не наблюдается. Поражение верхней челюсти может сопровождаться деформацией лица, смещением глазного яблока вверх, умеренно выраженным экзофтальмом, нависанием верхнего века, постоянным слезотечением и часто рецидивирующими конъюнктивитами, расшатыванием и выпадением зубов, изменением прикуса. При развитии фиброзной дисплазии в нижней челюсти возникает ее деформация и увеличение в размерах различной степени выраженности, в результате чего щеки больного оттягиваются вниз, увлекая за собой нижние веки, а нижние участки склер оказываются открытыми. Подобные изменения с вовлечением нижней челюсти ранее определялись как проявление заболевания «херувизм». Этот термин впервые использовал В.А. Джонсон в 1938 г., так как внешний вид больных напоминал облик херувимов на картинах эпохи Возрождения, что, вероятно, не совсем корректно, а понятие херувимов было спутано с понятием путто (аморетто) — образом мальчика с крыльями, встречающегося в искусстве ренессанса и барокко и символизирующего предвестника земного или ангельского духа. На сегодняшний день херувизм с патоморфологической точки зрения является проявлением не фиброзной дисплазии, а гигантоклеточной репаративной гранулемы. Херувизм — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. В 80% случаев при данном заболевании обнаруживается мутация в гене SH3BP2.

Отдельно стоит упомянуть о наличии кистозного компонента в фиброзной дисплазии, а также об одном из необычных и редких ее проявлений, которое в англоязычной литературе получило название Fibrous Dysplasia Protuberans (выбухающая фиброзная дисплазия). Кисты различных размеров могут присутствовать в ФД изначально, а также являться результатом кистозной трансформации преобладающей части поражения или отдельных его участков, как правило, на фоне различных процессов в организме, например, беременности. Зачастую массивные размеры или быстрое увеличение в размерах области поражения обусловлены именно кистозным компонентом. В исследованиях Bahk и соавторов [13] в группе из 98 пациентов кистозный компонент выявлялся в 8%

случаев, преимущественно при локализации ФД в бедренных костях. Средний возраст больных составлял 37 лет. Кисты не имеют эпителиальной выстилки и заполнены прозрачным содержимым. В случаях их преобладания над солидной частью можно говорить о кистозной форме фиброзной дисплазии.

Fibrous Dysplasia Protuberans является крайне редким проявлением ФД, которое характеризуется наличием околокостно (паростально) расположенных узлов с различной степенью минерализации, прилежащих и сливающихся с сохраненным корковым слоем. При этом присутствуют место изменения в костномозговом канале или губчатом веществе костей, что указывает на первичное развитие процесса внутрикостно. Затруднительно однозначно судить о причине подобного проявления ФД, но, вероятнее всего, данные изменения обусловлены формированием выраженных костных мозолей в местах появления неполных и полных переломов костей [14].

Общие данные патоморфологической картины

Макроскопически в зоне поражения обнаруживается плотная ткань серовато-белого цвета с наличием хрящевых и костных включений, а также кист различной величины, содержащих прозрачную жидкость. На распилах костей выявляется «вздутие кости», неравномерное истончение коркового слоя, за пределы которого вышеописанная ткань не распространяется.

Микроскопически определяется волокнистая соединительная ткань, содержащая мелкие клетки типа фибробластов преимущественно веретенообразной формы с низкой митотической активностью, количество которых варьируется. В этой ткани могут обнаруживаться различной степени зрелости костные балочки, участки хрящевой ткани, а также скопления клеток типа остеокластов и ксантомных клеток с хорошо выраженной пенистой цитоплазмой. Примитивные костные структуры располагаются беспорядочно и лишены какой-либо функциональной ориентации. В некоторых случаях наблюдается интенсивное костеобразование с построением густой сети костных балочек. В костях лицевого скелета твердые структуры могут быть представлены не только костной, но и тканью по типу зубного цемента. Последний является разновидностью костной ткани, и при развитии диспластического процесса остеогенез может пойти по этому типу дифференцировки и не иметь отношения к формированию зубов. Гистохимическое исследование выявляет в очагах ФД высокую активность щелочной фосфатазы.

Молекулярно-генетический анализ. В фиброзной дисплазии обнаруживается мутация гена GNAS1, кодирующего регуляторный G-белок. Также определяются различные хромосомные нарушения, в том числе трисомия 2-й хромосомы и структурная перестройка хромосом 12p13 [5].

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгенологические методы диагностики (рентгенография и рентгеновская компьютерная томография (РКТ)) в сочетании с клиническими данными позволяют в большинстве случаев без особых трудностей правильно установить диагноз. МР-исследование является методом дополнения, который выявляет кистозный компонент и точно определяет границы распространенности процесса.

Рентгенологическая симптоматика. Рентгенологическая картина фиброзной дисплазии может быть различной, но, как правило, характеризуется группой общих признаков. Вначале заболевание характеризуется несколькими очагами или очагом просветления с четкими, зачастую склерозированными контурами. ФД может также проявляться крупноочаговой перестройкой структуры кости из-за наличия нескольких фиброзных узлов, окаймленных остеосклерозом. Очаги просветления могут сопровождаться появлением симптома «матового стекла», который обусловлен замещением нормальной структуры кости фиброзным субстратом, характеризующимся однородным, малоинтенсивным затемнением. Зоны кистозного компонента в отличие от солидной части представлены рентгенопрозрачными участками остеолитического характера и не сопровождаются появлением симптома «матового стекла». По мере развития процесса происходит деформация кости различной степени выраженности с неравномерным истончением и «вздутием» коркового слоя, при этом целостность его сохраняется, вследствие чего процесс не распространяется за его пределы (рис. 1, а–в). ФД не сопровождается появлением периостальной реакции. Учитывая особенности проявления фиброзной дисплазии в различных отделах скелета, целесообразно представить рентгенологические симптомы по анатомическим областям.

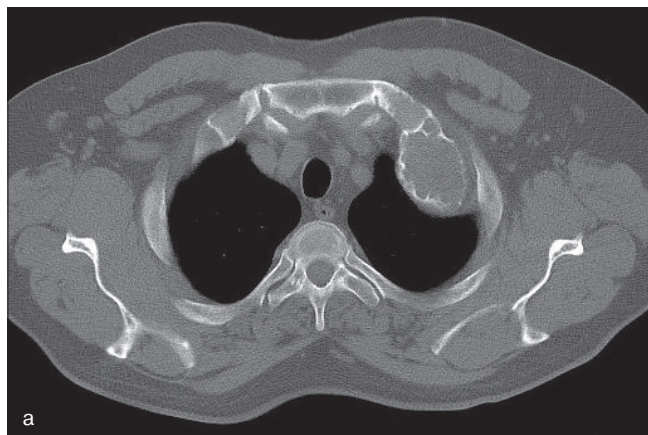


Рис. 1, а. Фиброзная дисплазия ребра. Рентгеновская компьютерная томография. На поперечных срезах выявляется деформация переднего отдела I левого ребра в виде его утолщения за счет равномерного истончения и «вздутия» коркового слоя. При этом целостность истонченного коркового слоя сохраняется

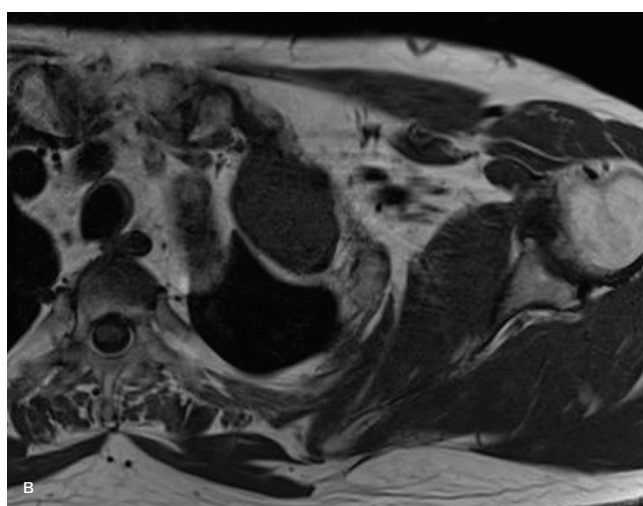
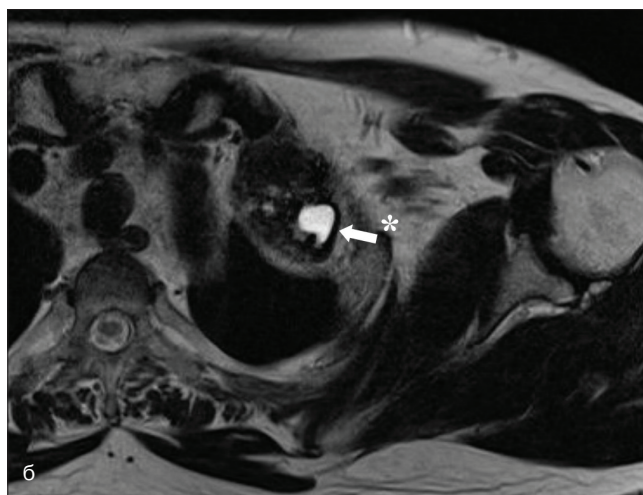


Рис. 1, б, в. Магнитно-резонансная томография в режимах T2 ВИ (б) и T1 ВИ (в). МР-исследование в поперечной проекции отчетливо выявляет локальную распространенность процесса, а также структуру зоны поражения, которая представлена преобладающим солидным компонентом и единичным небольшим кистозным участком (*). По характеристикам сигналов в T1 ВИ и T2 ВИ солидный компонент в большей степени подобен мышечной ткани (имеет изомышечный сигнал)

Поражение костей конечностей. В трубчатых костях конечностей ФД обычно развивается в метафизарном или диафизарном отделах, так как до наступления синостоза ростковый хрящ препятствует распространению процесса на эпифиз. Количество очагов поражения и распространенность процесса могут быть различными от одиночного до множественных, от незначительных размеров до вовлечения большей части кости, в результате чего возникают патологические переломы и различного рода деформации. При значительном по протяженности поражении бедренной кости развивается ее варусное искривление (симптом «пастушьего посоха»), большеберцовой кости — саблевидная, варусная или вальгусная деформации. Деформации медленно нарастают по мере развития костно-суставного аппарата, а после наступления синостозов могут прогрессировать по причине воз-

никающих переломов. Развитие процесса сопровождается неравномерным, как правило, умеренным «вздутием» диафизарного отдела кости. Корковый слой неравномерно истончается, что способствует развитию патологических переломов. Разрушение коркового слоя не происходит.

Поражение костей черепа. Кости свода черепа (верхний отдел чешуи лобной кости, теменные кости, верхний отдел чешуи затылочной кости). Вначале ФД проявляется несколькими очагами или очагом просветления (остеолизиса). Структура окружающей костной ткани не изменена. Контуры очагов просветления, как правило, четкие, иногда склерозированные. В дальнейшем происходит неравномерное утолщение костей за счет расширения диплоэ и «вздутия» преимущественно наружной костной пластинки. Контуры свода черепа становятся неровными. Нормальная структура диплоического вещества изменяется и может быть представлена сочетанием рентгенопрозрачных зон остеолизиса с зонами уплотнения за счет участков остеосклероза и замещающей соединительной ткани с симптомом «матового стекла». Снижение рентгенопрозрачности диплоэ приводит к исчезновению границы между губчатым веществом и наружной и внутренней костными пластинками.

Лобно-орбитальная область (передняя черепная ямка). Фиброзная дисплазия данной области характеризуется утолщением костей, образующих переднюю черепную ямку в эндо- и экзокраниальном направлениях. Степень утолщения по направлению к лобной чешуе увеличивается. Отмечается сужение полости глазницы из-за утолщения ее свода, вследствие чего глазное яблоко смещается книзу и кнаружи.

Средняя и задняя черепные ямки. Процесс сопровождается деформацией верхнеглазничной щели, а также турецкого седла, которое иногда приобретает трапецевидную форму. Отмечается выпуклая форма бляменбахова ската. При распространении процесса на боковые отделы передней черепной ямки уменьшается пневматизация каменистой части и сосцевидного отростка. Внутреннее и наружное слуховые отверстия сужаются. Кроме того, возникает утолщение или «вздутие» чешуи затылочной кости в эндо- и экзокраниальном направлениях с соответствующим уменьшением объема задней черепной ямки. При значительном «вздутии» наружная поверхность может соприкасаться с верхними шейными позвонками.

Верхняя челюсть. При поражении верхней челюсти происходит распространение процесса на альвеолярный отросток с последующим расширением промежутка между зубами, а также остеолизисом их корней, что приводит к смещению и выпадению зубов. Может выявляться уменьшение или полное отсутствие пневматизации верхнечелюстной пазухи, утолщение и выпрямление нижней стенки глазницы, смещение ее кверху. Процесс может распростра-

няться и на соответствующую половину передней черепной ямки, равномерно сужая глазницу. При вовлечении внутреннего отдела тела верхней челюсти происходит сужение соответствующей половины полости носа, искривление носовой перегородки.

Нижняя челюсть. Рентгенологически определяется утолщение или «вздутие» одной половины нижней челюсти. Процесс, как правило, распространяется в наружном направлении. Нижний край челюсти приобретает неровный контур. Зона поражения может быть также представлена ячеистой структурой в виде зон остеолизиса с остеосклерозом по периферии. Как и в ситуации с верхней челюстью, при распространении процесса на альвеолярный отросток возникает расширение промежутка между зубами, их смещение и выпадение.

Поражение позвонков и ребер. Фиброзная дисплазия с вовлечением позвонков проявляется усилением физиологических изгибов, образованием кифосколиотических искривлений из-за неравномерной деформации их тел. При этом может формироваться клиновидная деформация пораженного позвонка либо образуется вогнутость краниальной и каудальной замыкательных пластин. Возможно изменение конфигурации непораженных соседних позвонков как результат «компенсаторного соответствия», т. е. углублению пораженного тела позвонка соответствует выпячивание неизмененного позвонка. Фиброзная дисплазия может проявляться как крупноячеистой перестройкой структуры тела позвонка из-за наличия нескольких фиброзных узлов, окаймленных остеосклерозом, так и диффузным поражением всего тела позвонка. Практически во всех случаях происходит деформация с сужением межпозвонковых отверстий. В результате деформаций позвонков в более раннем возрасте и в более выраженной форме возникают дистрофические изменения в виде вторичного остеондроза и деформирующего спондилоартроза.

Фиброзная дисплазия ребра характеризуется его «вздутием» и уменьшением межреберных промежутков, развитием патологических переломов. Структура пораженного ребра чаще носит крупноячеистый остеолитический характер, реже сопровождается равномерным снижением рентгенопрозрачности по типу «матового стекла».

Магнитно-резонансная томография. МР-исследование более точно определяет структуру области поражения, а также распространенность процесса в кости. Солидный компонент ФД в режимах T1 ВИ и T2 ВИ характеризуется сигналами, в большей степени сопоставимыми с мышечной тканью (изомышечный сигнал), с повышением сигнала в режимах с подавлением жира в T2 ВИ, Pd ВИ или STIR ВИ. Зоны остеосклероза характеризуются низким сигналом во всех режимах исследования, что наиболее показательно в случаях поражения костей черепа. Кистозный компонент имеет сигнал жидкости: низкий или изо-

мышечный в T1 ВИ, высокий в T2 ВИ и в режимах с подавлением жира в T2 ВИ, Pd ВИ, STIR ВИ (рис. 2, а–г). В некоторых случаях кистозный компонент может сопровождаться появлением «симптома уровней».

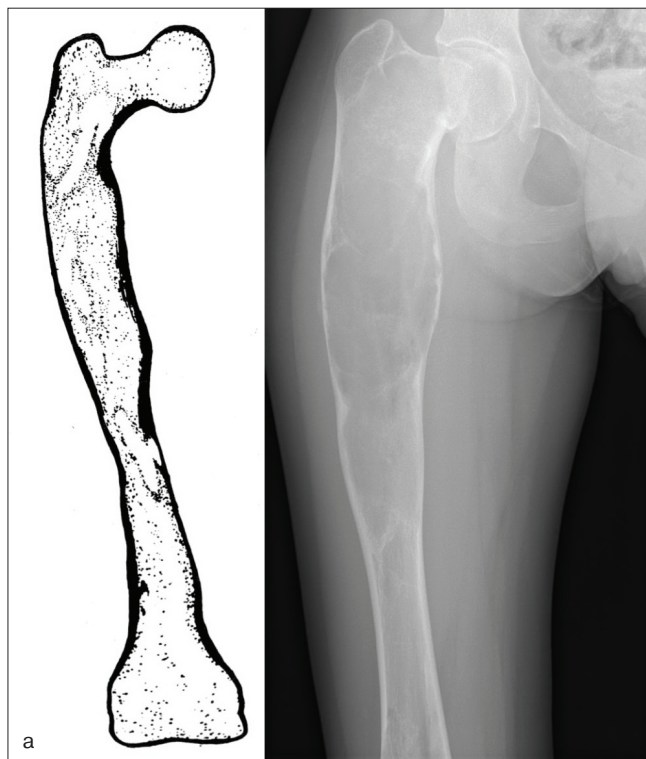


Рис. 2, а. Фиброзная дисплазия правой бедренной кости. Схематичный рисунок и рентгенограмма в прямой проекции. Типичное проявление фиброзной дисплазии у молодого пациента 20 лет с поражением проксимальной 2/3 правой бедренной кости. Имеет место деформация по типу «пастушьего посоха». Корковый слой в диафизарном отделе кости истончен, умеренно «вздут», при этом целостность его сохранена



Рис. 2, б–г. Магнитно-резонансная томография в режимах T2 ВИ (б), T1 ВИ (в) и STIR ВИ (г). МР-исследование в прямой проекции точно определяет протяженность поражения по длине кости, а также его структуру с наличием больших размеров кистозного компонента с однородным содержимым, который отчетливо выявляется в T2 ВИ (б) и STIR ВИ (г). На МР-исследовании видно, что процесс не переходит через «еще не до конца закрывшуюся» ростковую зону и не вовлекает всю головку правой бедренной кости (проксимальный эпифиз кости остается интактным)

Радиоизотопное исследование

Остеосцинтиграфия позволяет выявлять процесс на ранних этапах развития, а также является методом, определяющим распространенность процесса в скелете [15]. Степень гиперфиксации РФП в зонах поражения может быть различной — от незначительной до выраженной и зависит от активности костеобразовательных процессов как в самой ткани фиброзной дисплазии, так и в участках реактивного остеогенеза со стороны неизмененной кости (например, реактивный остеосклероз).

Дифференциальная рентгенодиагностика

Так как проявления фиброзной дисплазии разнообразны, то ее приходится дифференцировать с множеством процессов, преимущественно доброкачественной природы. В диагностическом плане наиболее сложна моноостальная форма фиброзной дисплазии. Сложность объясняется тем, что ее рентгенологические симптомы почти тождественны многим доброкачественным опухолям. Поэтому моноостальную форму ФД прежде всего следует дифференцировать с солитарной и аневризмальной костными кистами, десмопластической фибромой, неоссифицирующей фибромой, остеофиброзной дисплазией (оссифицирующей фибромой) и эозинофильной гранулемой. Также МФД необходимо дифференцировать с группой промежуточных и злокачественных опухолей: гигантоклеточной опухолью, адамантиномой и центральной остеосаркомой низкой степени злокачественности.

При полиостальной форме фиброзной дисплазии в первую очередь необходимо исключить гиперпаратиреоидную остеодистрофию.

В случаях поражения черепа с вовлечением нескольких костей — с болезнью Педжета, при локализованной форме с поражением свода черепа — с менингиомой, при поражении челюстей — с амелобластомой, нижней челюсти — с гигантоклеточной репаративной гранулемой.

Резюме

Клиническая характеристика

- Доброкачественный патологический процесс скелета, при котором взамен нормальной костной ткани происходит разрастание волокнистой соединительной ткани.
- Является одним из самых частых доброкачественных патологических процессов скелета.
- Развивается в детском возрасте.
- Медленно прогрессирует, а после наступления половой зрелости стабилизируется.
- Может поражать любой отдел скелета.
- В равной степени встречается у представителей всех рас и разного пола.
- Выделяют моноостальную и полиостальную формы фиброзной дисплазии.

Моноостальная форма

- Никогда не переходит в полиостальную форму фиброзной дисплазии.
- Характеризуется наличием одного или нескольких очагов поражения в пределах одной кости.
- Пик заболеваемости приходится на 10–15 лет, особенно при локализации в длинных трубчатых костях.
- Наиболее частым местом локализации являются ребра, проксимальный отдел бедренной кости и кости черепа.
- Может длительное время протекать бессимптомно и обнаруживаться как случайная находка.
- Клинические проявления неспецифичны и во многом зависят от объема поражения той или иной кости.
- Может возникать деформация конечности, припухлость, патологические переломы, ограничение функции соответствующих суставов и болевой симптом, который, как правило, носит непостоянный и невыраженный характер.
- При поражении тела или тел позвонков может развиваться неврологическая симптоматика корешкового или реже спинального характера.

Полиостальная форма

- Может быть мономелическим с вовлечением одной конечности или полимелическим с поражением различных конечностей.
- При мономелическом поражении вовлекаются кости нижней конечности и половина таза одной стороны тела.
- При полимелическом поражении процесс более распространен, с вовлечением конечностей, костей осевого скелета и черепа.
- Наиболее часто в процесс вовлекаются бедренная и большеберцовая кости, а также кости таза и лицевого отдела черепа.
- Клинически протекает тяжелее, сопровождается более грубой деформацией скелета и частыми патологическими переломами.
- Может являться составной частью синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта (McCune—Albright syndrome) в 3% случаев и синдрома Мазабрауда (Mazabraud syndrome).

Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта

- Полиостальная форма фиброзной дисплазии.
- Асимметричная пигментация кожных покровов по типу «кофейных пятен».
- Разнообразные эндокринопатии, наиболее частой из которых является гонадотропозависимое преждевременное половое созревание.

Синдром Мазабрауда

- Полиостальная форма фиброзной дисплазии.
- Множественные внутримышечные миксомы.
- Фиброзную дисплазию не рассматривают как фоновый процесс для развития сарком костей.

- Редко на фоне фиброзной дисплазии могут возникать злокачественные опухоли, чаще всего остеосаркома, реже — фибросаркома.

Поражение костей черепа при фиброзной дисплазии

- Выделение в обособленную форму имеет весьма условный характер.
- При множественном поражении скелета кости черепа вовлекаются в процесс в 50% случаев.
- Чаще поражаются кости «переднего отдела» черепа: лобная, клиновидная, верхнечелюстная, решетчатая.
- В целом может быть охарактеризована пятью основными клиническими симптомами: асимметрией черепа, деформацией лицевого отдела, выпячиванием глазных яблок (экзофтальм), нарушением зрения (чаще одностороннего характера), нарушением носового дыхания.
- Грубые органические расстройства со стороны различных отделов головного мозга не возникают, так как деформация костей развивается медленно, что обеспечивает достаточно полную компенсацию.
- В случаях выраженных изменений в костях лицевого скелета форма лица больного искажается и внешне напоминает широко используемое при разных патологических процессах понятие «львиного лица» (Leontiasis ossea).
- При поражении верхней и нижней челюстей происходит распространение процесса на альвеолярные отростки с последующим расширением промежутка между зубами, а также остеоллизом их корней, что приводит к смещению и выпадению зубов.

Общие данные патоморфологической картины

- **Макроскопически** в зоне поражения обнаруживается плотная ткань серовато-белого цвета с наличием хрящевых и костных включений, а также кист различной величины, содержащих прозрачную жидкость.
- **Микроскопически** определяется волокнистая соединительная ткань, содержащая мелкие клетки типа фибробластов преимущественно веретенообразной формы с низкой митотической активностью.
- В ткани могут обнаруживаться различной степени зрелости костные балочки, участки хрящевой ткани, а также скопления клеток типа остеокластов и ксантомных клеток.
- Примитивные костные структуры располагаются беспорядочно и лишены какой-либо функциональной ориентации.
- В некоторых случаях наблюдается интенсивное костеобразование с построением густой сети костных балочек.
- Сопровождается высокой активностью щелочной фосфатазы.

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгеносемиотика

- Рентгенологическая картина фиброзной дисплазии может быть различной, но, как правило, характеризуется группой общих признаков.

- Вначале заболевание характеризуется несколькими очагами или очагом просветления с четкими, зачастую склерозированными контурами.

- Может также проявляться крупноочаговой перестройкой структуры кости из-за наличия нескольких фиброзных узлов, окаймленных остеосклерозом.

- Очаги просветления могут сопровождаться появлением симптома «матового стекла», который обусловлен замещением нормальной структуры кости фиброзным субстратом, характеризующимся однородным, малоинтенсивным затемнением.

- По мере развития процесса происходит деформация кости различной степени выраженности с неравномерным истончением и «вздутием» коркового слоя.

- Целостность коркового слоя сохраняется, вследствие чего процесс не распространяется за его пределы.

- Не сопровождается появлением периостальной реакции.

Поражение костей конечностей

- Обычно развивается в метафизарном или диафизарном отделах, так как до наступления синостоза ростковый хрящ препятствует распространению процесса на эпифиз.

- Количество очагов поражения и распространенность процесса могут быть различными: от одиночного до множественных, от незначительных размеров до вовлечения большей части кости.

- При значительном по протяженности поражении бедренной кости развивается ее варусное искривление (симптом «пастушьего посоха»), большеберцовой кости — саблевидная, варусная или вальгусная деформации.

- Развитие процесса сопровождается неравномерным, как правило, умеренным «вздутием» диафизарного отдела кости.

Поражение костей черепа

- Кости свода черепа неравномерно утолщаются за счет расширения диплоэ и «вздутия» преимущественно наружной костной пластинки.

- Контур свода черепа становятся неровными.

- Нормальная структура диплоического вещества изменяется и может быть представлена сочетанием рентгенопрозрачных зон остеолизиса с зонами уплотнения за счет участков остеосклероза и замещающей соединительной ткани с симптомом «матового стекла».

- Снижение рентгенопрозрачности диплоэ приводит к исчезновению границы между губчатым веществом и наружной и внутренней костными пластинками.

Магнитно-резонансная томография

- Более точно определяет структуру области поражения, а также распространенность процесса в кости.

- Отчетливо выявляет кистозный компонент, который может преобладать над солидной частью.
- Солидный компонент в режимах T1 ВИ и T2 ВИ характеризуется сигналами, в большей степени сопоставимыми с мышечной тканью (изомышечный сигнал).
- Кистозный компонент имеет сигнал жидкости: низкий или изомышечный в T1 ВИ, высокий в T2 ВИ и в режимах с подавлением жира в T2 ВИ, Pd ВИ, STIR ВИ.

Радиоизотопное исследование

- Остеосцинтиграфия позволяет выявлять процесс на ранних этапах развития, а также является методом, определяющим распространенность процесса в скелете.
- Степень гиперфиксации РФП в зонах поражения может быть различной — от незначительной до выраженной и зависит от активности костеобразовательных процессов как в самой ткани фиброзной дисплазии, так и в участках реактивного остеогенеза со стороны неизмененной кости.

Дифференциальная рентгенодиагностика

- Так как проявления фиброзной дисплазии разнообразны, то ее приходится дифференцировать с множеством процессов, преимущественно доброкачественной природы.

- В диагностическом плане наиболее сложна моноостальная форма фиброзной дисплазии, так как ее рентгенологические симптомы почти тождественны многим доброкачественным опухолям.

Моноостальную форму фиброзной дисплазии прежде всего следует дифференцировать:

- с солитарной и аневризмальной костными кистами;
- с десмопластической и неоссифицирующей фибромами;
- с остеофиброзной дисплазией (оссифицирующей фибромой);
- с эозинофильной гранулемой;
- с гигантоклеточной опухолью;
- с адамантиномой;
- с центральной остеосаркомой низкой степени злокачественности.

При полиостальной форме фиброзной дисплазии в первую очередь необходимо исключить гиперпаратиреоидную остеодистрофию.

В случаях поражения костей черепа:

- с вовлечением нескольких костей — с болезнью Педжета;
- при локализованной форме с поражением свода черепа — с менингиомой;
- при поражении челюстей — с амелобластомой;
- нижней челюсти — с гигантоклеточной репаративной гранулемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. 2007, с. 243–249.
2. Кочергина Н.В. Лучевая диагностика опухолей и опухолеподобных поражений костей и мягких тканей. Практическое руководство. 2005, с. 35–39.
3. Chong V.F., Khoo J.B., Fan Y.F. Fibrous dysplasia involving the base of skull. AJR. 2002, v. 178 (3), p. 717–720.
4. Fitzpatrick K.A., Taljanovic M.S., Speer D.P. et al. Imaging findings of fibrous dysplasia with histopathologic and intraoperative correlation. AJR. 2004, v. 182 (6), p. 1389–1398.
5. Christopher D.M., Fletcher, K., Krishnan Unni, Fredrik Mertens. Tumors of soft tissue and bone. Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours. 2002, p. 341–342.
6. Kransdorf M., Moser R. Jr., Gilkey F. Fibrous dysplasia. Radiographics. 1990, v. 10, p. 519–537.
7. Dorfman H., Czerniak B. Bone tumors. Mosby, St. Louis. 1998.
8. Henry A. Monostotic fibrous dysplasia. J. Bone Joint. Surg. Br. 1969, v. 51, p. 300–306.
9. Harris W.H., Dudley R., Barry R.J. The natural history of fibrous dysplasia: an orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. J. Bone Joint. Surg. 1962, v. 44, p. 207–233.
10. Ruggieri P., Sim F., Bond J. et al. Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer. 1994, v. 73, p. 1411–1424.
11. Schwartz D., Alpert M. The malignant transformation of fibrous dysplasia. Am. J. Med. Sci. 1964, v. 247, p. 1–20.
12. Yabut S., Kenan S., Sissons H. et al. Malignant transformation of fibrous dysplasia: a case report and review of the literature. Clin. Orthop. Relat. Research. 1988, v. 228, p. 281–289.
13. Bahk W., Kang Y., Rhee S. et al. Cystic fibrous dysplasia in the long bone. Orthopedics. 2007, v. 30, p. 871–873.
14. Dorfman H., Ishida T., Tsuneyoshi M. Exophytic variant of fibrous dysplasia (fibrous dysplasia protuberans). Hum. Pathol. 1994, v. 25, p. 1234–1237.
15. Johns W.D., Gupta S.M., Kayani N. Scintigraphic evaluation of polyostotic fibrous dysplasia. Clin. Nucl. Med. 1987, v. 12, p. 627–631.

Статья поступила 09.12.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.

Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

FIBROUS DYSPLASIA

Fedorova A.V., Barna I.I., Bludov A.B., Nered A.S., Zamogilnaya Ya.A., Kochergina N.V.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: fibrous dysplasia, benign bone lesions, musculoskeletal radiology

The review of the literature is devoted to the classification, epidemiology, clinical presentation and radiological findings of fibrous dysplasia of the skeleton. Fibrous dysplasia (FD) is a benign process of the skeleton that develops in childhood. The clinical presentation of FD is largely determined by the lesion localization and its extent in the skeleton. Small size fibrous dysplasia may be asymptomatic and revealed as an accidental finding. In some cases radiological presentation of FD is similar to benign bone tumors resulting in difficulties of the differential diagnosis of these processes.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОРАКОДОРЗАЛЬНОГО ЛОСКУТА ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ДЕФЕКТОВ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

В.А. Соболевский, Р.Б. Азимова

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: опухоли пяточной кости, реконструктивные операции

Выполнено 3 операции — резекции пяточной кости с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом. Возраст пациентов составил 11, 20 и 50 лет. Осложнений хирургического лечения не наблюдалось. Все пациенты через 3 мес после операции передвигаются без дополнительной опоры. Торакодорзальный лоскут является методом выбора для реконструкции обширных дефектов пяточной кости.

Опухоли пяточной кости являются редкой патологией даже для профильных отделений крупных онкологических центров. Без разделения по локализациям злокачественные опухоли костей составляют всего 1–3% из общей популяции онкологических заболеваний, а также всего 3% из общего количества опухолей, локализованных в области стопы. По данным Rissoli Ortopedic Institute, злокачественные опухоли костей стопы встречаются в 0,6% случаев. В исследование [1] включены пациенты с 1949 по 1992 г. (12 больных), и в 50% случаев опухолевый процесс отмечался в пяточной кости. По данным Mayo Clinic, опухолевый процесс в костях стопы встречался в 0,83% случаев [2]. Из 52 пациентов (1941–1987 гг.) новообразование пяточной кости встречалось в 28 случаях. Вышеуказанные опухоли в основном поражают пациентов молодого, трудоспособного возраста, плохо поддаются химиотерапии и лучевому лечению, имеют неблагоприятный прогноз. Основным методом лечения является хирургический, требующий радикального удаления опухоли в пределах неизмененных тканей — резекцию, в ряде случаев экстирпацию пяточной кости. Для успешного возвращения пациентов к активной жизни, сохранения функции конечности возможно выполнение сохраненных операций с одномоментной реконструкцией пяточной кости. Задачей данной операции является восстановление опорной функции конечности, нормализация походки и эстетиче-

ских параметров данной области. В литературе описано множество хирургических методов и различных материалов для восстановления пяточной кости. При небольших дефектах ряд авторов применяют пересадку фрагмента некровоснабжаемой кости и др. биокompatных материалов, однако данный метод не применяется при наличии дефекта кости протяженностью более 6 см, и даже при небольших резекциях пересаженный участок кости часто подвергается лизису из-за неадекватного кровоснабжения окружающих тканей. Существуют также спейсеры из искусственных материалов, используемые для временного заполнения объема, однако при данной локализации они практически не используются из-за высокого риска осложнений. В литературе мы нашли описание двух случаев реконструкции после экстирпации пяточной кости с помощью аллогенной свежемороженой пяточной кости с хорошими функциональными результатами после двадцати и девяти лет наблюдения за пациентами [3]. При обширных дефектах пяточной кости и после ее экстирпации наиболее распространенным способом является трансплантация васкуляризированных костных фрагментов — это может быть фрагмент гребня подвздошной кости, малоберцовой кости с использованием микрохирургической техники. Такой способ является наиболее надежным в аспекте приживления аутокости, так как фрагмент имеет осевое кровоснабжение, однако большая нагрузка на данный участок может вызывать нестабильность и переломы даже при правильно выполненной фиксации и соблюдении длительного щадящего режима, а также образование пролежней. Последняя проблема делает необходимым условием привнесение

Адрес для корреспонденции

Соболевский В.А.
E-mail: soboli67@mail.ru

мягких тканей в зону реконструкции. Мы встретили в литературе использование композитного лоскута: фрагмента малоберцовой кости и длинного сгибателя пальцев для дополнительного укрытия костного трансплантата [4]. Также был описан вариант композитного лоскута фрагмента малоберцовой кости и короткой малоберцовой мышцы [5]. Имеются также данные о реконструкции дефекта пяточной кости трансплантом ребра с фрагментом передней зубчатой или широчайшей мышцы [6]. В данной статье мы хотим продемонстрировать собственный опыт реконструкции пяточной кости с использованием торакодорзального лоскута на примере 3 пациентов с опухолями пяточной кости.

В отделении реконструктивной и пластической онкохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2014 г. было выполнено 3 операции: в 1 случае после резекции и в 2 случаях после экстирпации пяточной кости у пациентов с опухолями пяточной кости. Клинический случай № 1: пациент 50 лет с диагно-

зом «остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) левой пяточной кости. Состояние после хирургического лечения. Рецидив 2». Из анамнеза: пациент 20 лет назад был оперирован по поводу образования левой пяточной области в городской больнице города Москвы в объеме краевой резекции. Через год вновь обнаружил появление образования в левой пяточной области. Обратился в РОНЦ, где была выполнена открытая биопсия (№ 32971: остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) пяточной кости). Описание местного очага: кожа левой пяточной области истончена. Левая стопа большего объема в области пятки по сравнению с правой и деформирована за счет образования.

При пальпации образование каменистой плотности, неподвижное, поверхность бугристая. Пульсация на стопе и голени во всех точках определяется. Региональные лимфоузлы не увеличены. МРТ левой стопы от 23.09.11. Состояние после удаления медиальной поверхности пяточной



Рис. 1, 2. Рентгенограмма и внешний вид пациента до операции



Рис. 3, 4. Этапы операции — резекция пяточной кости и реконструкция торакодорзальным лоскутом — этап формирования «валика» из широчайшей мышцы спины

области левой стопы в 1986 г. Пяточная кость деформирована преимущественно по задней и боковой поверхности с прилежащими к кости множественными костными и хрящевыми дольками, содержащими оссификаты, сливающимися в конгломераты. Общие размеры опухоли 12×7,8×5 см. Группы узлов располагаются в подошвенной области пяточной кости в зоне прикрепления пяточного апоневроза, в области свода стопы между сухожилиями длинного сгибателя пальцев стопы и подошвенным апоневрозом. Другие кости стопы и ахиллово сухожилие без изменений. Заключение: хондросаркома пяточной кости (вторичная?). 12.10.11 г. в отделении реконструктивной и пластической онкохирургии РОНЦ ему была произведена операция: субтотальное удаление левой пяточной кости с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом.



Рис. 5. Пациент через 3 года после операции

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент получал обезболивающую и антибактериальную терапию в течение 10 дней, соблюдал постельный режим в течение 5 дней, затем 1 мес передвигался с помощью трости. Через 3 мес вернулся к работе. Ведет активный образ жизни, двигается без дополнительной опоры и без использования ортопедической обуви. Срок наблюдения 3 года без признаков рецидива.

Клинический случай № 2: пациент 20 лет с диагнозом «саркома левой пяточной кости G3T3N0M0. Состояние после 3 курсов ПХТ». Поступил с жалобами на боли при ходьбе и опоре на левую стопу. Из анамнеза: в феврале 2013 г. во время прыжка отметил резкую боль в области левой пятки, обратился к травматологу в больнице по месту жительства, было выполнено рентгенологическое исследование левой стопы и выявлено образование левой пяточной кости и патологический перелом пяточной кости; был направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В поликлинике РОНЦ обследован, поставлен диагноз «злокачественная фиброзная гистиоцитома». Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии. Гистологическое исследование № 22855/13: в толще пяточной кости крупноузловое образование мягкой консистенции на разрезе размерами 4×3,5 см. В области кортикальной пластинки опухоль распространяется на подлежащий фрагмент жировой ткани. В кости и прилежащих мягких тканях разрастания плеоморфной саркомы с высокой митотической активностью без признаков остео- и хондрогенеза. Заключение: злокачественная фиброзная гистиоцитома. Консультирован химиотерапевтом. Была рекомендована и проведена неoadъювантная ПХТ 2 курса по схеме доксорубицин 130 мг, цисплатин 180 мг 1–5-й дни, затем 2 курса по схеме ифосфамид 2 г/м² 1–5-й дни, месна 120% по схеме КСФ 6- и 12-й дни с интервалом 21 день. КТ от 02.11.12: в правой пяточной кости определяется опухоль, замещающая 1/3 кости, разрушает корковый слой с формированием внекостного компонента с четкими неровными контурами размерами 4,7×4,7×4,3 см. Опухоль имеет солидную структуру с наличием зон с сигналом жидкости – миксоматозная ткань или зона некротических изменений.

Внутрикостная часть опухоли отделена от неизмененной кости полосой остеосклероза. На отдельных участках можно отметить периостальную реакцию по типу «скорлупы». Отек костного мозга всей пяточной кости. Внекостный компонент опухоли расположен по верхне-внутренней поверхности кости, на участке 2,5 см прилежит к задне-нижней поверхности таранной кости без признаков врастания. На протяжении 3,5 см прилежит без четких границ к ахиллову сухожилию. После проведенной ХТ КТ от 09.04.13: увеличение размеров опухоли до 5,6×5,4×4,5 см — отрицательная динамика. В правой пяточной области определяется опухоль до 4–6 см в диаметре, болезненная при пальпации, неподвижная. 26.06.13 г. в отделении реконструктивной и пластической онкохирургии была выполнена операция: экстирпация левой пяточной кости с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом.



Рис. 6. Пациент до операции



Рис. 7. МРТ правой стопы пациента

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Дренаж, расположенный в области взятия лоскута, был удален на 7-е сут. Пациент начал вставать и ходить, опираясь на костыли, на 4-е сут. Через 1 мес пациент ходил с дополнительной опорой на трость. В настоящее время ходит без дополнительной опоры. Срок наблюдения 1 год и 3 мес.



Рис. 8.



Рис. 9.



Рис. 10.



Рис. 11.

Рис. 8, 9, 10, 11. Этапы операции: после экстирпации пяточной кости, удаленный препарат, этап ушивания кожи после моделирования и фиксации широчайшей мышцы спины и наложения микроанастомозов. Окончательный вид



Рис. 12, 13. Пациент через год после операции. Передвигается без дополнительной опоры

Третий клинический случай: мальчик 11 лет с диагнозом «остеосаркома правой пяточной кости. Состояние после полихимиотерапии». Пациенту была проведена неoadъювантная полихимиотерапия по протоколу остеосарком НИИ ДОГ с положительным эффектом в виде сокращения размеров участка деструкции правой пяточной кости и внекостного компонента на 64%. 06.07.2013 г. была проведена операция: экстирпация правой пяточной кости с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом.



Рис. 14. Правая пяточная область до операции

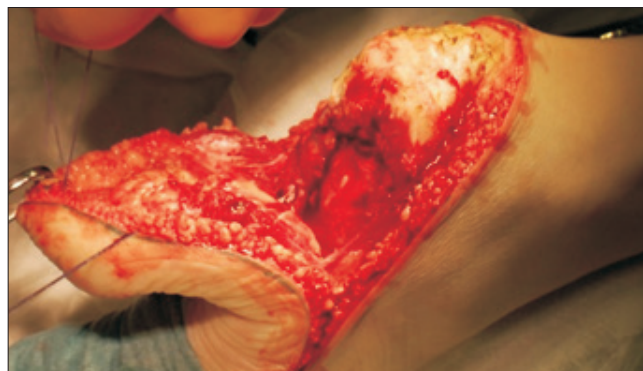


Рис. 15.

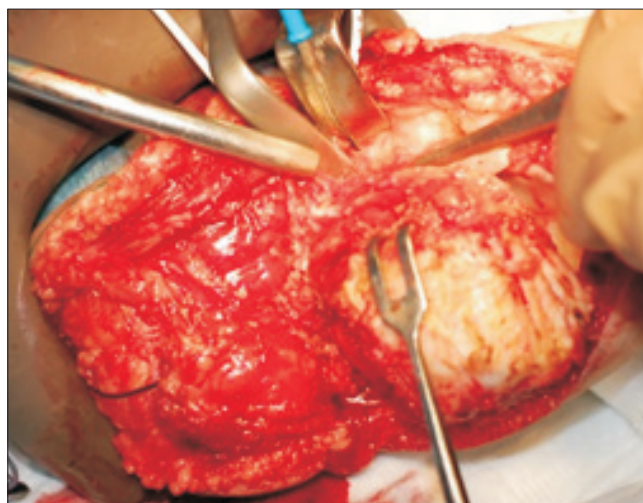


Рис. 16.

Рис. 15, 16. Интраоперационные фото. Этап выделения и удаления опухоли в составе пяточной кости

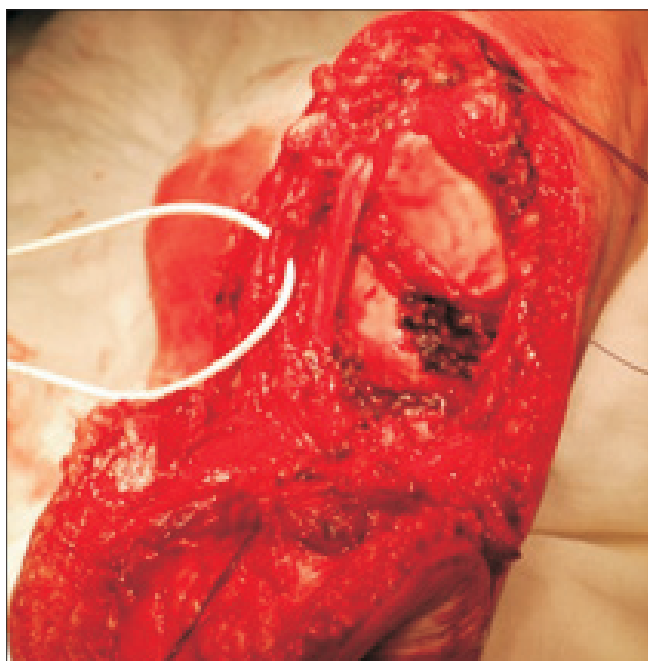


Рис. 17. Дефект после экстирпации пяточной кости, реципиентные сосуды — задняя большеберцовая артерия и вены — взяты на резиновый турникет



Рис. 18.

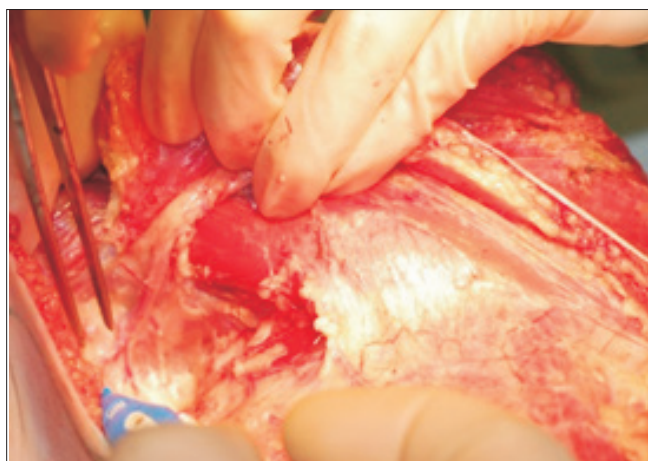


Рис. 19.

Рис. 18, 19. Этапы кожного разреза донорской зоны и выделение торакодорзальной артерии и вены

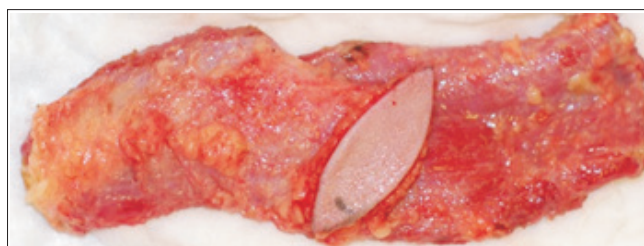


Рис. 20. Выделен торакодорзальный лоскут с поперечным фрагментом кожи



Рис. 21. Этап формирования из мышцы лоскута «валика» и фиксация его к краям дефекта



Рис. 22. Этап формирования микроанастомозов

Морфологическое исследование операционного материала № 21218/2013, макропрепарат: пяточная кость 7×4×4 см. Суставный хрящ гладкий серый. В губчатой кости — опухолевый узел 5×3×3 см, ткань серая, костной плотности. В центре — киста диаметром 1,4 см, заполнена кровью. Микропрепарат: остеосаркома пяточной кости с признаками лечебного патоморфоза 2-й степени

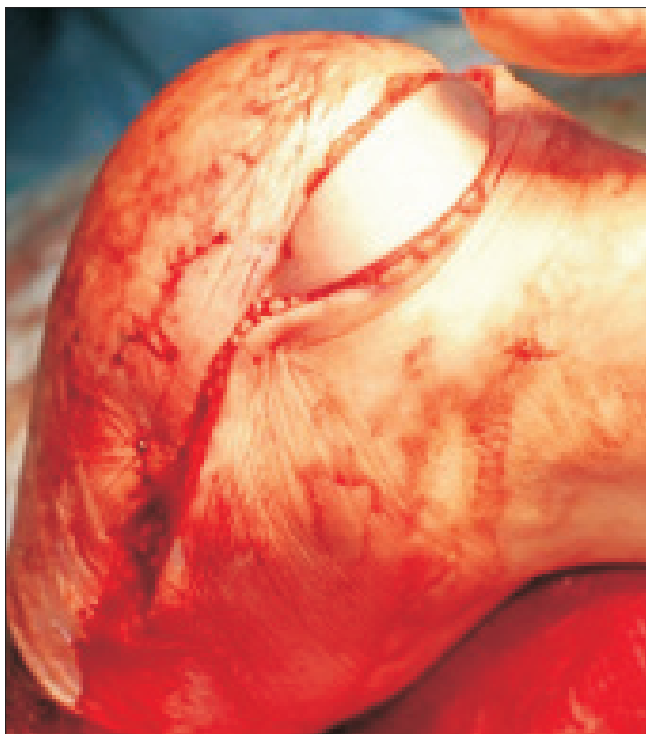


Рис. 23. Ушивание раны после наложения микроанастомозов и реваскуляризации лоскута

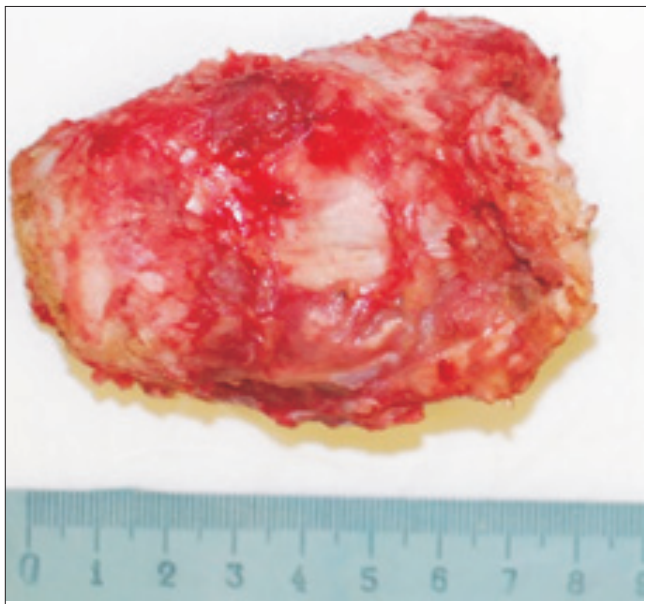


Рис. 24. Удаленный препарат

(саркоматозные клетки составляют 7–10% ткани опухоли, остальное — бесклеточный остеонид, реактивная кость, жировая ткань). Рана зажила первичным натяжением. Затем было проведено 4 курса адъювантной ПХТ по протоколу НИИ ДОГ. Лечение закончил в октябре 2013 г. При контрольном обследовании признаков рецидива болезни нет. Ходит без дополнительной опоры. Срок наблюдения 1,5 года.



Рис. 25.



Рис. 25, 26. Внешний вид стоп пациента и рубца донорской зоны через год после операции

Выводы. Торакодорзальный лоскут является методом выбора для реконструкции обширных дефектов пяточной кости. Преимуществами лоскута являются: надежный осевой кровоток, постоянная анатомия сосудистой ножки, достаточный объем мышечной ткани, возможность взятия лоскута с кожной площадкой. Развивающийся в последующем фиброз мышечной ткани лоскута создает надежную основу, обеспечивающую опорную функцию конечности при относительно коротком периоде реабилитации. После завершения курса специального лечения возможно проведение последующих операций для улучшения опорной функции конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biscaglia R, et al., Osteosarcoma of the bones of the foot - an easily misdiagnosed malignant tumor. Mayo Clinic Proceedings, September 1, 1998.
2. Choong P.F. et al., Limb - sparing surgery for bone tumors. New developments. Semin Surg Oncol 1997, v. 13, p. 64-69.
3. Muscolo Luis D. «Long-Term Results of Allograft Replacement After Total Calcanectomy». Institute of Orthopedics «Carlos E. Ottolenghi» proceedings 2000 v. 2 p. 2-6.
4. Schmidt A.B., Giessler G.A. The muscular and the newosteomuscular composite peroneus brevis flap: experiences from 109 cases. Plast. Reconstr. Surg. 2010, v. 126 (3), p. 924-32. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181e3b74dl.
5. Xu X.Y., Zhu Y., Liu J.H. Composite osteomuscular rib-serratus anterior/latissimus dorsi flap for heel reconstruction. Treatment of calcaneal osteomyelitis with free serratus anterior muscle flap transfer. Foot Ankle Int. 2009.

Статья поступила 01.12.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.

Рекомендована к публикации А.А. Феденко

THORACODORSAL FLAP IN PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY

V.A. Sobolevsky, R.B. Azimova

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: calcaneus bone tumor, reconstructive surgery

Three patients underwent calcaneus bone resection and reconstruction of the defect with toracodorsal flap. Three patients underwent calcaneus bone resection with replacement of the defect with thoracodorsal flap. Age of patients was 11 years, 20 years and 50 years. Complications of surgical treatment were not observed. All patients 3 months after surgery can move without additional support. Thoracodorsal flap is the method of choice for reconstruction of extensive defects of the calcaneus.

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ДИАФИЗАРНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ

Е.А. Сушенцов, В.А. Соколовский, Р.М. Кабардаев, А.З. Дзампаев, М.С. Кубиров, А.П. Николаев

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: опухоли костей, эндопротезирование диафизарных дефектов

Оптимальный метод реконструкции диафизарных дефектов при опухолях костей в настоящий момент не найден. В исследовании представлен ретроспективный анализ лечения 19 пациентов, которым выполнялось эндопротезирование диафизарных отделов костей при опухолевых поражениях. Осложнения включали в себя: асептическую нестабильность у 6 больных, прогрессирование у 2 больных, у 1 рецидив заболевания. 6 пациентам выполнены ревизионные операции. Несмотря на высокую частоту осложнений и ревизионных операций, эндопротезирование позволяет в ранние сроки активизировать пациента, проводить адьювантное лечение и является альтернативой для других методов реконструкции без ущерба для онкологического прогноза.

Актуальность

Первичные злокачественные опухоли костей редкая патология в клинической медицине, встречаемость в Российской Федерации составляет 1,03 случая на 100 тыс. населения. Выбор тактики лечения для этой группы больных должен основываться на персонализированном и мультидисциплинарном подходе [25]. Первичные саркомы костей чаще поражают метафизарные отделы длинных костей, чем диафизы [1]. В связи с этим в мировой практике накоплен незначительный опыт лечения больных с поражением диафизарных отделов длинных костей, также остается открытым вопрос о выборе метода реконструкции костного дефекта.

По данным литературы, для замещения диафизарных дефектов длинных костей применяются аутотрансплантаты, в том числе васкуляризованные [2–4], экстракорпорально облученная собственная кость [5–7], аллотрансплантаты [8–11], а также аллотрансплантаты в комбинации с васкуляризированной малоберцовой костью [12] и эндопротезы из искусственных материалов [13–15]. Все перечисленные методы имеют свои преимущества и недостатки.

Применение аутотрансплантатов имеет оптимальные показания при замещении непротяженных дефектов, в других случаях могут возникать трудности по подбору длины и формы замещаемого

дефекта, помимо этого болезненность и косметический дефект в донорской области накладывают определенные ограничения для данного вида реконструкции [2]. Применение аллотрансплантатов ограничивается отсутствием банков донорской кости, длительной иммобилизацией пациентов после операции для достижения консолидации имплантата и собственной кости пациента, что ограничивает применение данного метода реконструкции у пожилых пациентов и при паллиативных операциях [23]. Высокая частота осложнений: переломы (19–42%) [16, 17], отсутствие признаков консолидации собственной и чужеродной кости (30–63%) [12, 18], инфекционные осложнения (18,5–30%) [18, 19] также накладывают ограничения в выборе данного метода реконструкции. Применение эндопротезов при протезировании диафизарных дефектов имеет ряд преимуществ перед ауто- и аллотрансплантатами; так, они позволяют в раннем послеоперационном периоде давать пациенту полную физическую нагрузку, не накладывают ограничения на проведение адьювантных методов лечения [23]. Частота развития осложнений при эндопротезировании сопоставима с другими методами реконструкции диафизов костей [15].

Эндопротезы диафизов длинных костей наиболее часто изготавливаются из сплава титана или полиоксиметилена. Дизайн эндопротеза включает в себя две отдельные части, тело которых соединяется интраоперационно посредством двух болтов, перед этим ножки протеза устанавливаются в каналы опилов кости на костный цемент. Использование экстракортикальных пластин и колец с гидроксид-

Адрес для корреспонденции

Сушенцов Е.А.

E-mail: crespine@rambler.ru

аппатитом в дизайне эндопротеза призвано предотвращать ротационную нестабильность (рис. 1). По данным Spiegelberg В. и соавторов [24], применение экстракорткальных пластин, покрытых гидроксиапатитом, также может снизить количество перипротезных переломов кости.

Целью данного исследования было проведение анализа группы пациентов, которым выполнялось эндопротезирование диафизов длинных костей при опухолевой патологии.



Рис. 1. Индивидуальный эндопротез диафиза бедренной кости с экстракорткальными пластинами и гидроксиапатитным кольцом у пациента 14 лет с остеосаркомой [15]

Материалы и методы

За период с 1998 по 2014 г. было установлено 19 диафизарных эндопротезов пациентам с поражением длинных трубчатых костей. Из них 9 пациентов оперированы в НИИ детской онкологии и гематологии (7 мальчиков и 2 девочки) и 10 пациентов — в НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (7 мужчин, 3 женщины). Возраст пациентов находился в диапазоне от 8 до 70 лет, средний возраст составил 35 лет.

Общее количество установленных эндопротезов диафиза бедренной кости у взрослых пациентов — 7, диафиза плеча — 3. Метастаз рака почки являлся наиболее частым заболеванием, по поводу которого было проведено оперативное лечение 6 пациентам, 2 — по поводу остеосаркомы и по одному случаю злокачественной фиброзной гистиоцитомы и хондросаркомы.

В детском возрасте наиболее частыми причинами при протезировании диафизарных дефектов были саркома Юинга и остеосаркома. Из них: эндопротез диафиза большеберцовой кости был установлен 4 больным, диафиза бедренной кости — 2, диафиза плечевой кости, локтевой кости и лучевой кости — по одному наблюдению.

Для планирования оперативного вмешательства пациентам выполнялась стандартная рентгенография в двух проекциях, КТ- и МРТ-исследование, для определения стадии опухолевого процесса пациентам дополнительно выполнялась рентгенография или КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, периферических лимфоузлов, области поражения, радиоизотопное исследование костей. При высокозлокачественных опухолях костей пациентам проводилась химиотерапия в неоадьювантном и адьювантном режимах.

Выбор эндопротеза и плана хирургического лечения во всех случаях осуществлялся индивидуально для каждого пациента с учетом анатомических особенностей, опухолевого поражения кости и прилегающих мягких тканей. Биопсия опухоли выполнялась с учетом последующего хирургического доступа, плановое хирургическое вмешательство выполнялось в соответствии с онкологическими принципами радикальности.

Результаты

Все пациенты после операции были активизированы в ранние сроки и при необходимости получали адьювантное лечение по принятому в институте протоколу.

Наиболее частым осложнением у больных после эндопротезирования диафизарных дефектов явилась асептическая нестабильность эндопротеза, которая развивалась у 6/19 пациентов (31,5%).

От прогрессирования основного заболевания умерли 2 пациента, и у одного пациента развился рецидив, что потребовало проведения экзартикуляции конечности. 6 пациентам выполнены

ревизионные операции по поводу нестабильности эндопротеза.

Подробный анализ больных взрослой и детской групп приведен в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Результаты эндопротезирования взрослых больных

Пол/ Возраст	Диагноз	Протез	Период наблюдения, результаты
М / 28 л.	Злокачественная фиброзная гистиоцитома левой бедренной кости	Mathys	Период наблюдения 16 лет. Через 4 года после эндопротезирования — нестабильность эндопротеза (перелом винта, ревизионная операция в 2002 г.)
Ж / 40 л.	Остеосаркома правой бедренной кости	Walter	Период наблюдения 3 года. Рецидив через 3 года (выполнена экзартикуляция)
М / 67 л.	Рак левой почки. МТС в правую бедренную кость	Mathys	Период наблюдения 1 год. Умер от прогрессирования основного заболевания
М / 41 г.	Ретикулосаркома правой бедренной кости	ProSpon	Период наблюдения 8 лет. Нестабильность эндопротеза (перелом эндопротеза в 2008 г., ротационная нестабильность — 2010 г.)
М / 61 г.	Рак правой почки. МТС в правую бедренную кость	ProSpon	Период наблюдения 6 лет, признаков рецидива и нестабильности за это время не выявлено. Выбыл из наблюдения
Ж / 53 г.	Остеосаркома левого бедра	Walter	Период наблюдения 6 лет. Спустя 2 года ротационная нестабильность эндопротеза (2010 г.)
М / 62 г.	Рак левой почки. МТС в правую плечевую кость	Mathys	Период наблюдения 3 года. Признаков рецидива и нестабильности нет
М / 48 л.	Рак правой почки. МТС в левую плечевую кость	Mathys	Период наблюдения 3 года. Признаков рецидива и нестабильности нет
Ж / 58 л.	Рак левой почки. МТС в левую бедренную кость	ProSpon	Период наблюдения 14 мес. Признаков рецидива и нестабильности нет
М / 67 л.	Рак левой почки. МТС в правую плечевую кость	Mathys	Период наблюдения 8 мес. Признаков рецидива и нестабильности нет

Таблица 2. Результаты протезирования пациентов детского возраста

Пол/ Возраст	Диагноз	Протез	Период наблюдения, результаты
М / 12 л.	Хондросаркома плечевой кости	Сиваш	Период наблюдения 14 лет. Через 3 года — асептическая нестабильность эндопротеза, ревизионная операция
Ж / 10 л.	Периостальная саркома правой большеберцовой кости	Сиваш	Период наблюдения 2 года. Выбыла из-под наблюдения
М / 10 л.	Хондросаркома локтевой кости	Сиваш	Период наблюдения 1 год. Умер от прогрессирования основного заболевания
Ж / 15 л.	Фибросаркома большеберцовой кости	ProSpon	Период наблюдения 9 мес. Выбыла из-под наблюдения
М / 15 л.	Периостальная саркома правой большеберцовой кости	ProSpon	Период наблюдения 10 лет. Без признаков рецидива и нестабильности
Ж / 15 л.	Саркома Юинга лучевой кости	ProSpon	Период наблюдения 6 месяцев. Выбыла из-под наблюдения
М / 10 л.	Саркома Юинга большеберцовой кости	ProSpon	Период наблюдения 9 лет. Асептическая нестабильность через 3 года, ревизионная операция
М / 10 л.	Саркома Юинга бедренной кости	ProSpon	Период наблюдения 3 года. Жив с проявлениями болезни. Динамическое наблюдение
М / 8 л.	Фибросаркома бедренной кости	ProSpon	Период наблюдения 2 года, через год выявлена асептическая нестабильность

Клинический пример

Больной А., 67 лет, поступил в отделение опухолей опорно-двигательного аппарата ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с диагнозом: «Рак левой почки р T2N0M0 II ст. Состояние после нефрэктомии в 2006 г. Метастаз в правую плечевую кость в 2014 г.».

Из анамнеза семь лет назад по месту жительства больному выполнена нефрэктомия слева по поводу рака почки. В дальнейшем находился на динамическом наблюдении. Впервые боли в правом плече появились в августе 2013 г. Лечился у невролога по месту жительства, получал противовоспалительную, УВЧ-терапию. В феврале 2014 г. отметил усиление болей в области правого плеча, появление опухолевого образования. При дообследовании по данным МРТ от апреля 2014 г. — средняя треть диафиза правой плечевой кости на протяжении 11 см замещена опухолью однородной солидной структуры, которая истончает и разрушает корковый слой кости на отдельном участке с формированием небольших размеров внекостного компонента. Размеры опухоли 11×4×3,3 см. Внекостный компонент опухоли распространяется по наружной поверхности плечевой кости, прилежит к проксимальному отделу плечевой кости, прилежит к проксимальному отделу плечевой мышцы. Плечевые сосуды с опухолью не связаны.

Пациенту выполнена операция в объеме резекции диафиза правой плечевой кости с замещением дефекта эндопротезом (рис. 2). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Обсуждение

Современное применение мультидисциплинарных подходов в лечении сарком с применением современной лучевой диагностики, химиотерапии, новейших методов реконструкций костных дефектов позволяет в большинстве случаев выполнить пациенту органосохраняющее лечение вместо ампутации. Важное значение при выборе тактики лечения играют возраст пациента, морфологическая форма опухоли, степень злокачественности, размеры опухоли, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни больного, риск развития осложнений и долговечность выбранного метода реконструкции [22]. Несмотря на то что при органосохраняющих операциях вырастает вероятность развития рецидива, общая выживаемость пациентов при этом не снижается [20, 21].

Как отмечают ряд авторов, основными проблемами, возникающими при изучении пациентов после эндопротезирования диафизарных дефектов, являются: ретроспективный дизайн исследования, малое количество наблюдений, длительная протяженность исследования, различная продолжительность периода наблюдения, а также различные морфологические диагнозы у больных [22, 23]. Вышеперечисленное представляет значительные трудности для сравнения и анализа с другими группами больных, и выполнение проспективного и рандомизированного исследования на сегодняшний

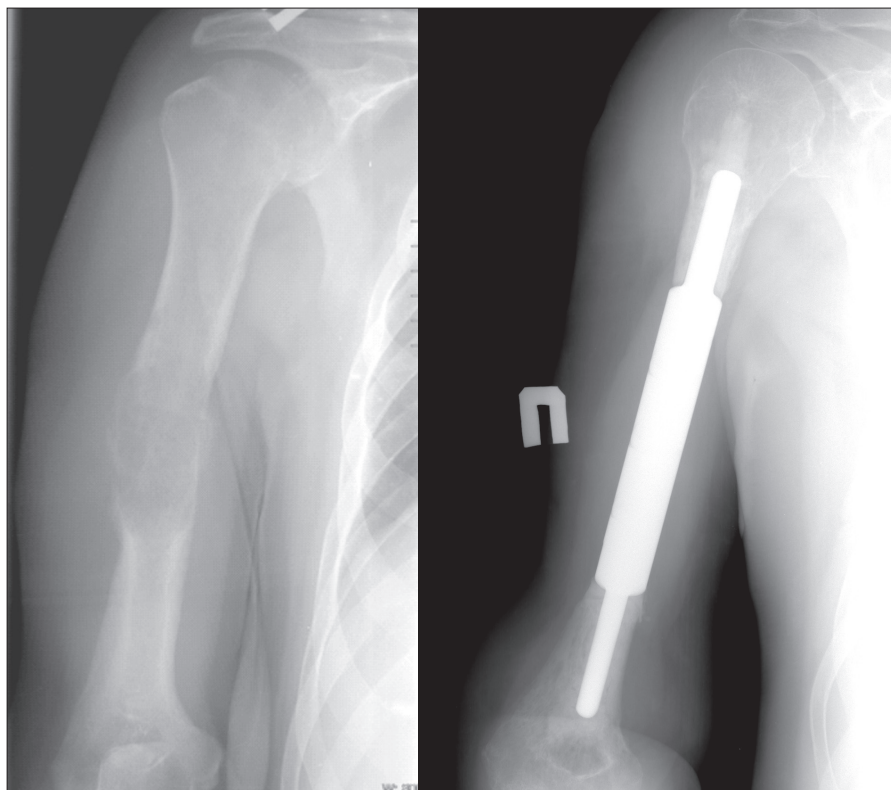


Рис. 2. Рентгенограммы до и после операции

день не представляется возможным для этой группы больных.

Асептическая нестабильность эндопротезов при замещении дефектов является одной из главных причин, приводящей к ревизионным операциям, что подтверждается и другими исследованиями [15, 22, 23, 26].

Сегодня остается открытым вопрос о выборе оптимального метода реконструкции между ауто-трансплантатом, васкуляризированным ауто-трансплантатом, аллотрансплантатом и эндопротезом, что требует проведения дополнительных исследований, а также необходимо проводить поиск новых методов реконструкции с применением био- и нанотехнологий. Применение персонализированного подхода в лечении данной группы больных может обеспечить оптимальный функциональный и онкологический результат.

Заключение

Пациенты с первичными и метастатическими опухолями диафизов длинных костей требуют индивидуального подхода при выборе тактики лечения и метода реконструкции. Несмотря на высокую частоту осложнений и ревизионных операций, эндопротезирование позволяет в ранние сроки активизировать пациента, проводить адъювантное лечение и является альтернативой для других методов реконструкции без ущерба для онкологического прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clain A. Secondary malignant disease of bone. *Br. J. Cancer*. 1965, v. 19, p. 15-29.
2. Chang D.W., Weber K.L. Use of a vascularized fibula bone flap and intercalary allograft for diaphyseal reconstruction after resection of primary extremity bone sarcomas. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005, v. 116, p. 1918-1925.
3. Chen C.M., Disa J.J., Lee H.Y. et al. Reconstruction of extremity long bone defects after sarcoma resection with vascularized fibula flaps: a 10-year review. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007, v. 119, p. 915-924.
4. Tsuchiya H., Tomita K., Minematsu K. et al. Limb salvage using distraction osteogenesis. A classification of the technique. *J. Bone Joint. Surg.* 1997, v. 79-B, p. 403-411.
5. Araki N., Myoui A., Kuratsu S. et al. Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts in tumor surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999, v. 368, p. 196-206.
6. Chen T.H., Chen W.M., Huang C.K. Reconstruction after intercalary resection of malignant bone tumors: comparison between segmental allograft and extracorporeally-irradiated autograft. *J. Bone Joint. Surg.* 2005, v. 87-B, p. 704-709.
7. Krieg A.H., Davidson A.W., Stalley P.D. Intercalary femoral reconstruction with extracorporeal irradiated autogenous bone graft in limb-salvage surgery. *J. Bone Joint. Surg.* 2007, v. 89-B, p. 366-371.
8. Deijkers R.L.M., Bloem R.M., Kroon H.M. et al. Epiphyseal versus other intercalary allografts for tumors of the lower limb. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005, v. 439, p. 151-160.
9. Donati D., Di Liddo M., Zavatta M. et al. Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000, v. 377, p. 186-194.
10. Muscolo D.L., Ayerza M.A., Aponte-Tinao L., Ranalletta M., Abalo E. Intercalary femur and tibia segmental allografts provide an acceptable alternative in reconstructing tumor resections. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004, v. 426, p. 97-102.
11. Ortiz-Cruz E., Gebhardt M.C., Jennings L.C., Springfield D.S., Mankin H.J. The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors: a long-term follow-up study. *J. Bone Joint. Surg.* 1997, v. 79-A, p. 97-106.
12. Capanna R., Campanacci D.A., Belot N. et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop. Clin. North Am.* 2007, v. 38, p. 51-60.
13. Ahlmann E.R., Menendez L.R. Intercalary endoprosthetic reconstruction for diaphyseal bone tumours. *J. Bone Joint. Surg.* 2006, v. 88-B, p. 1487-1491.
14. Aldiyami E., Abudu A., Grimer R.J., Carter S.R., Tillman R.M. Endoprosthetic replacement of diaphyseal bone defects. Long-term results. *Int. Orthop.* 2005, v. 29, p. 25-29.
15. Hanna S.A., Sewell M.D., Aston W.J.S. et al. Femoral diaphyseal endoprosthetic reconstruction after segmental resection of primary bone tumors. *J. Bone Joint. Surg.* 2010, v. 92-B, p. 867-874.
16. Mankin H.J., Gebhardt M.C., Jennings L.C., Springfield D.S., Tomford W.W. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1996, v. 324, p. 86-97.
17. Zaretski A., Amir A., Meller I. et al. Free fibula long bone reconstruction in orthopedic oncology: a surgical algorithm for reconstructive options. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004, v. 113, p. 1989-2000.
18. Donati D., Capanna R., Campanacci D. et al. The use of massive bone allografts for intercalary reconstruction and arthrodeses after tumor resection. *Chir. Organi Mov.* 1993, v. 78, p. 81-94.
19. Gebhardt M.C., Flugstad D.I., Springfield D.S., Mankin H.J. The use of bone allografts for limb salvage in high grade osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991, v. 270, p. 181-196.
20. Refaat Y., Gunnoe J., Hornicek F.J., Mankin H.J. Comparison of quality of life after amputation or limb salvage. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002, v. 397, p. 298-305.
21. Sewell M.D., Spiegelberg B.G., Hanna S.A. et al. Noninvasive extendible endoprostheses for limb reconstruction in skeletally-mature patients. *J. Bone Joint. Surg.* 2009, v. 91-B, p. 1360-1365.
22. McGrath A., Sewell M.D., Hanna S.A. et al. Custom endoprosthetic reconstruction for malignant bone disease in the humeral diaphysis. *Acta Orthop. Belg.*, 2011, v. 77, p. 171-179.
23. Sewell M.D., Hanna S.A., McGrath A. et al. Intercalary diaphyseal endoprosthetic reconstruction for malignant tibial bone tumors. *J. Bone Joint. Surg. [Br.]*. 2011, v. 93-B, p. 1111-1117.

24. Spiegelberg B.G.I., Sewell M.D., Aston W.J. et al. The early results of joint-sparing proximal tibial replacement for primary bone tumors, using extracortical plate fixation. J. Bone Joint. Surg. [Br.]. 2009, v. 91-B, p. 1373-1377.
25. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3-10.
26. Барабаш А.П., Кесов Л.А., Барабаш Ю.А., Шпиняк С.П. Замещение обширных диафизарных дефектов длинных костей конечностей. Травматология и ортопедия России. 2014, № 2 (72), с. 93-99.

Статья поступила 06.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

INTERCALARY DIAPHYSEAL ENDOPROSTHETIC RECONSTRUCTION FOR MALIGNANT BONE TUMORS

Sushentsov E.A., Sokolovsky V.A., Kabardaev R.M., Dzampaev A.Z., Kubirov M.S., Nikolaev A.P.
N.N Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: tumor of bone, diaphyseal endoprosthetic reconstruction

The best method of reconstruction after resection of malignant tumors of the bone diaphysis is unknown. We present a retrospective review of 19 patients who underwent limb salvage using a bone diaphyseal endoprosthetic replacement following excision of a bone tumor. Complications included aseptic loosening in six patients, progression diseases in two and one local recurrence. Six patients required revision surgery. Rates of complication and revision were high, but diaphyseal replacement following resection of bone tumors enables early return to function, additional adjuvant treatment and provides an alternative to other surgical options, without apparent compromise of patient survival.

РЕКОНСТРУКТИВНЫЙ ЭТАП ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ ТАЗА. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ «PATIENT MATCHED IMPLANT HEMI PELVIS» BIOMET

И.Р. Аглуллин^{1, 2}, И.Р. Сафин^{1, 2}, Д.В. Рукавишников¹, А.Ю. Родионова¹

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

² Приволжский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Казань

Ключевые слова: опухоли костей таза, эндопротезирование

Лечение злокачественных опухолей костей таза по настоящее время является сложной клинической задачей и требует тщательного предоперационного обследования пациентов и планирования оперативного вмешательства. В ходе оперативного вмешательства при опухолях в области вертлужной впадины и заднего полукольца таза с нарушением непрерывности тазового кольца обязательным является реконструктивный этап вмешательства. Одним из вариантов реконструкции в ходе оперативного вмешательства является эндопротезирование с использованием модульных или индивидуальных эндопротезов.

Злокачественные опухоли костей таза составляют около 15,7% от всех злокачественных опухолей костей [1]. Лечение опухолей костей таза, несмотря на значительный прогресс в развитии онкологии, остается сложной клинической задачей. Основные проблемы в лечении данного контингента больных состоят в позднем обращении пациентов, когда опухоль уже достигает значительных размеров, а также связаны с анатомическими особенностями таза (близостью крупных сосудов и жизненно важных органов). Учитывая данные аспекты, нередко радикальное оперативное вмешательство становится трудновыполнимым или невозможным. Радикальные оперативные вмешательства по поводу опухолей костей таза травматичны, сопряжены с большой кровопотерей, нередко послеоперационные инфекционные осложнения. В ряде случаев операция сопровождается нарушением непрерывности тазового кольца, что требует реконструктивного этапа. Тактика лечения (проведение предоперационной химиотерапии, лучевой терапии) и объем оперативного вмешательства по поводу злокачественных опухолей костей таза определяются морфологиче-

ской структурой опухоли, ее размерами, локализацией. Все оперативные вмешательства на костях таза требуют тщательного предоперационного обследования пациента и планирования вмешательства. Дооперационное обследование включает в себя полипозиционную рентгенографию костей таза, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (с трехмерной реконструкцией изображения), общеклиническое обследование, при опухолях с внутритазовым компонентом показаны ультразвуковое исследование органов малого таза, ректороманоскопия и цистоскопия. Ключевым этапом обследования является морфологическая верификация опухоли в ходе выполнения биопсии. Биопсия опухоли выполняется из доступа, обеспечивающего в последующем выполнение радикального оперативного вмешательства, включающего в себя и иссечение места биопсии.

Одним из основоположников оперативных вмешательств на костях таза является W.E. Enneking. Он предложил классификацию операций на костях таза, которая основана на подразделении таза на сегменты: 1 — подвздошная кость, 2 — периацетабулярная область, 3 — седалищная и лонная кости, 4 — крестец. Основной доступ при операциях на костях таза — внебрюшинный, вдоль крыла подвздошной кости; в зависимости от локализации и распространенности опухоли данный доступ может быть дополнен раз-

Адрес для корреспонденции

Сафин И.Р.

E-mail: safin74@bk.ru

резом по переднемедиальной поверхности бедра или на заднюю поверхность крестца.

Виды резекций костей таза: 1) P1 – резекция крыла подвздошной кости; 2) P2 – резекция костей таза при поражении опухолью области вертлужной впадины; 3) P3 – резекция лонной и седалищной костей. Операция сопровождается нарушением целостности тазового кольца, но не требует проведения реконструкции. В случае других вариантов резекции костей с нарушением целостности области заднего полукольца таза нарушается осевая функция скелета, значительно снижается опороспособность нижних конечностей, что приводит к инвалидизации больных. Данное обстоятельство обуславливает обязательный реконструктивный этап операции с восстановлением целостности тазового кольца [2]. При поражении опухолью более чем одного сегмента таза проводятся комбинированные резекции.

Основной проблемой комбинированных резекций при опухолях костей таза в отличие от оперативных вмешательств на длинных костях конечностей является реконструктивный этап. В разное время для реконструкции применяли аутотрансплантаты, аллотрансплантаты, эндопротезы (с 1990-х гг.) [4]. Каждый из данных вариантов реконструкции имеет свои достоинства и недостатки. В настоящее время аутотрансплантаты применяются крайне редко. Основным методом реконструкции является использование эндопротезов, аллогraftов и остеопластика [3]. Несмотря на совершенствование конструкции эндопротезов, оперативной техники, анестезиологического пособия, использование аппаратов «cell-saver», интра- и послеоперационные осложнения достигают 50%.

Клинический пример

Пациентка Л., 28 лет. Поступила в отделение в апреле 2014 г. с диагнозом «хондросаркома G1 области вертлужной впадины» (рис. 1). Основными жалобами пациентки при первичном обращении были боли в области тазобедренного сустава при ходьбе. После комплексного обследования пациентке была произведена открытая биопсия опухоли. После морфологической верификации принято решение о проведении резекции костей таза. Учитывая локализацию опухоли в области вертлужной впадины, возраст пациентки, обязательным для решения стал вопрос о реконструктивном этапе оперативного вмешательства. Исходя из имеющихся данных, решено было произвести реконструктивный этап оперативного вмешательства с замещением послеоперационного дефекта эндопротезом индивидуального дизайна «Patient Matched Implant Hemi Pelvis» BIOMET.

На основе КТ-снимков инженерами компании Biomet было проведено компьютерное 3D-моделирование костей таза пациентки, что позволило провести предоперационное планирование



Рис. 1. Компьютерная томограмма. Состояние до операции

объема резекции (рис. 2). Впоследствии данная 3D-модель также стала основой для изготовления индивидуального модуля PMI™ Hemi Pelvis и инструментов для его установки.

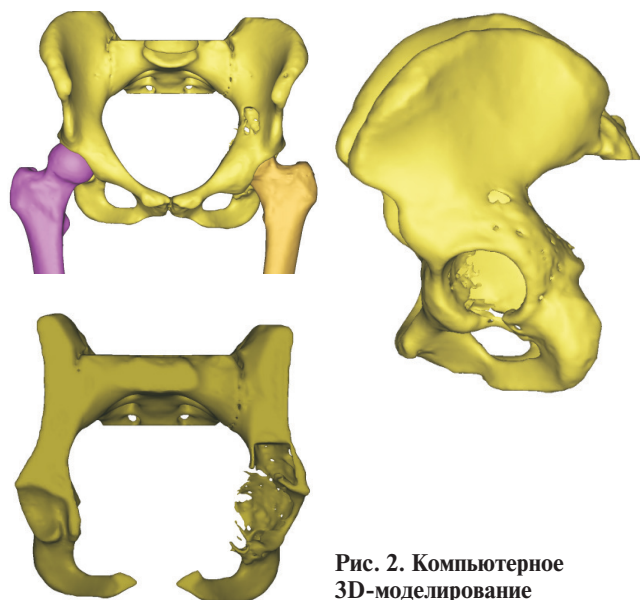


Рис. 2. Компьютерное 3D-моделирование

Затем было проведено планирование расположения модуля PMI™ и окончательное 3D-моделирование тазового кольца с установленным эндопротезом (рис. 3). На данном этапе был определен тип ацетабулярного компонента и способ фиксации – ацетабулярными винтами диаметром

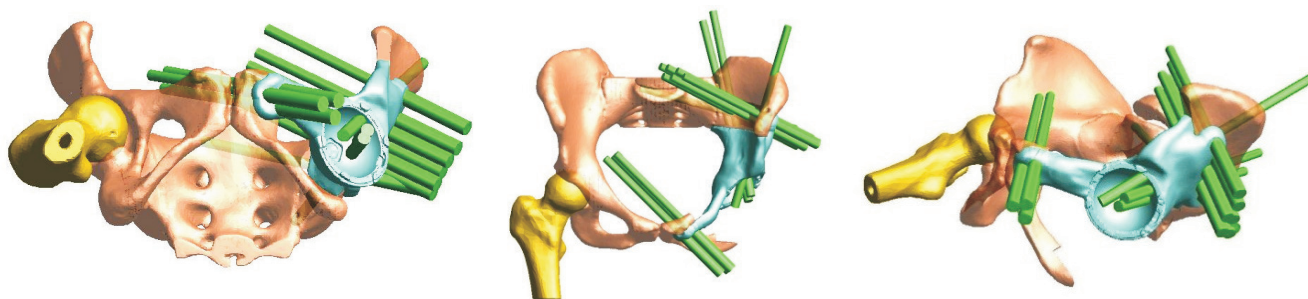


Рис. 3. Компьютерное 3D-моделирование расположения онкологического модуля. Зелеными цилиндрами отмечено местоположение ацетабулярных винтов

6,5 мм и длиной от 20 до 45 мм. В качестве вертлужного компонента была использована система Mallory-Head® с механизмом фиксации вкладыша — Ringloc®.

Индивидуальный онкологический модуль РМГ™ (рис. 4) изготовлен из сплава $TiAl_6V_4$ с плазменно-спреевым пористым покрытием PPS в местах контакта с костью для стабильной биологической фиксации. По верхнему краю компонента имеются отверстия для реконструкции мышечного аппарата. Достаточное количество отверстий для крепления ацетабулярными винтами позволяет хирургу интраоперационно определиться с количеством и местом расположения винтов.

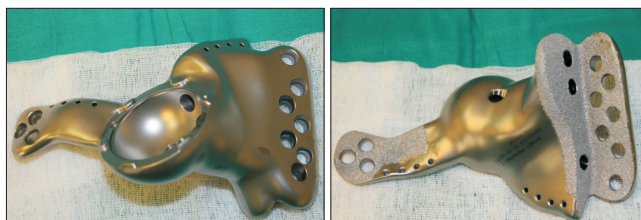


Рис. 4. Индивидуальный онкологический модуль РМГ™ Hemi Pelvis

Также во время предоперационного планирования был осуществлен выбор бедренного компонента и пары трения. Учитывая возраст пациентки и состояние бедренной кости, было решено имплантировать редуцированную ножку бесцементной фиксации Taperloc® Short с парой трения керамика-полиэтилен: головка из керамики третьего поколения BIOLOX delta увеличенного диаметра 32 мм и связанный вкладыш Ringloc® II из ультравысокомолекулярного высококонсолидированного полиэтилена ArCom® с перекрестными связями (рис. 5).

При стандартной укладке пациентки на операционном столе (положение на спине) был произведен линейный разрез мягких тканей от гребня подвздошной кости до лобкового симфиза. После частичного обнажения подвздошной кости на гребне был расположен и зафиксирован пинами направитель резекции (рис. 6). Далее произведен опил подвздошной кости.

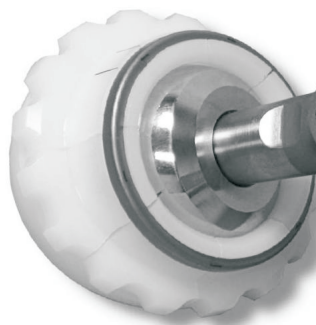


Рис. 5. Связанный вкладыш Ringloc® II обеспечивает широкий диапазон движений в суставе наравне с профилактикой вывихов



Рис. 6. Установленный направитель резекции

Направитель резекции также является инструментом индивидуального изготовления, соответствующим анатомии пациента. Это позволило ориентировать модуль РМГ™ согласно предоперационному планированию. Второй опил осуществлялся хирургом *free hand*, руководствуясь интраоперационной картиной, по верхней ветви лонной кости, тремя сантиметрами латеральнее лобкового симфиза. После выполнения резекции макропрепарат был удален.

Следующий этап операции — расширение хирургического доступа для визуализации тазобедренного сустава. После обработки канала бедренной кости была имплантирована бесцементная ножка Taperloc® Short. Фиксация модуля РМГ™ осуществлялась посредством ацетабулярных винтов: восемь из них были закреплены в подвздошной кости, два — в

лонной. Затем производилась импакция связанного вкладыша Ringloc® II и керамической головки (диаметр 32 мм со стандартной длиной шейки). Далее было осуществлено вправление сустава и фиксация головки блокирующим кольцом (рис. 7, 8).

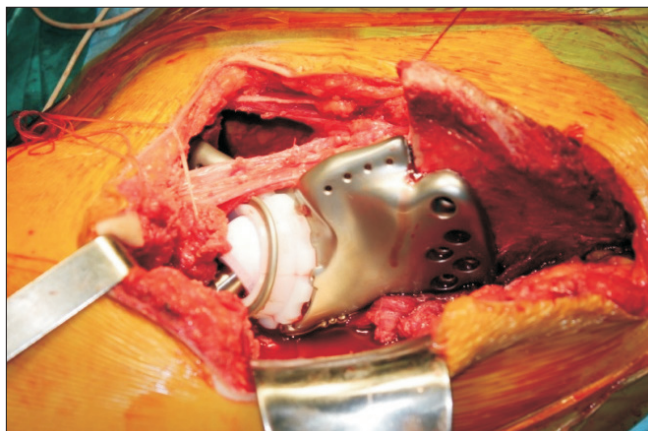


Рис. 7. Модуль PMI™ в сборе с эндопротезом тазобедренного сустава



Рис. 8. Рентгенограмма после операции

На заключительном этапе была произведена обработка раны растворами антисептиков, установка дренажной системы, ушивание раны. Послеоперационный период протекал гладко. Дренаж был удален на 7-е сут. Продолжительность антибиотикотерапии составила 14 дней, также пациентка получала низкомолекулярные гепарины, препараты, улучшающие реологию крови. Пациентка активизирована на 10-е сут (ходьба с опорой). Период наблюдения составляет 8 мес. Данных за рецидив заболевания, нестабильность эндопротеза, отдаленные инфекционные осложнения нет. Пациентка ходит с опорой на трость, отмечает полное отсутствие болевого синдрома.

Оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей костей таза по настоящее время остаются наиболее травматичными и требующими тщательного предоперационного планирования. Учитывая необходимость резекции заднего полукольца таза, области вертлужной впадины, возраст основного числа пациентов (до 50 лет) оперативное вмешательство должно в обязательном порядке включать в себя реконструктивный этап во избежание инвалидизации пациента. Установка онкологического модуля PMI™ индивидуального изготовления в сочетании с эндопротезированием тазобедренного сустава позволяет пациентам не только избежать калечащей операции, но и вернуться к привычной ежедневной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больных с опухолями костей таза. Диссертация д-ра мед. наук. М., 2008.
2. Abudu A., Grimmer R.J., Cannon S.R., Carter S.R., Sneath R.S. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumors. J. Bone Joint. Surg. [Br.] 1997, v. 79, p. 773-779.
3. Dunham W.K. Jr. Acetabular resection for sarcoma. In: Enneking W.F. (ed.). Limb salvage in musculoskeletal oncology. (Bristol-Myers/Zimmer Orthopaedic Symposium). Churchill Livingstone, New York. 1987, p. 170-186.
4. Wirbel R.J., Schulte M., Maier B., Mutschler W.E. Megaprosthesis replacement of the pelvis. Acta Orthop. Scand. 1999, v. 70, p. 348-352.

Статья поступила 13.12.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

RECONSTRUCTIVE PHASE IN SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT BONE TUMORS OF PELVIS. THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE «PATIENT MATCHED IMPLANT HEMI PELVIS» BIOMET

Aglullin I.R.^{1,2}, Safin I.R.^{1,2}, Rukavishnikov D.V.¹, Rodionova A.Yu.¹

¹ Kazan regional oncology clinic, Kazan, Russia

² Volga region brach of Russian Cancer Reseach Center, Kazan, Russia

Key words: tumors of the pelvis, endoprosthesis replacement

Treatment of malignant bone tumors of pelvis at the present time is a difficult clinical task, and requires careful preoperative evaluation of patients and planning of surgical intervention. During surgery for tumors in the area of acetabulum and posterior half of pelvis with disruption of continuity of the pelvic ring is required reconstructive phase of the intervention. One of the options of reconstruction during surgery, is endoprosthesis replacement using a modular or individual implants.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ САРКОМАХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

А.Л. Стародубцев, Ю.А. Рагулин, А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, В.Е. Иванов
ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, г. Обнинск

Ключевые слова: метастазэктомия, остеосаркома, саркомы мягких тканей, метастазы в легких

Способность злокачественных опухолей к метастазированию остается основным препятствием для излечения онкологических больных. Без системного воздействия при генерализации опухолевого процесса хирургическое лечение становится неэффективным. Многочисленные ретроспективные исследования продемонстрировали, что удаление метастазов при изолированном поражении легких может повысить выживаемость онкологических больных. В данной статье представлено состояние проблемы лечения метастатического поражения легких. Обсуждаются различные хирургические подходы, включающие одномоментные одно- или двухсторонние оперативные вмешательства, необходимость лимфодиссекции, повторные оперативные вмешательства. Отдельно будет рассмотрен вопрос лечения легочных метастазов сарком костей и мягких тканей.

Введение

Метастазирование злокачественных опухолей остается одной из основных проблем клинической онкологии. Легкие — один из наиболее часто поражаемых органов, приблизительно у 30% онкологических больных в различные периоды будут обнаружены метастазы в легких [1]. Считается, что переход заболевания от локорегионарного к системному делает хирургическое лечение в самостоятельном виде бесполезным. Однако правильно сформулированные показания и рационально проведенное лечение позволяют решать сложные задачи, преодолевая механизмы прогрессирования опухоли.

Alexander и Naight [2] в 1947 году впервые опубликовали десятилетний опыт метастазэктомии в легких и впервые предложили критерии отбора пациентов на хирургическое лечение метастатического поражения легких. Thomford [3] в 1965 году пересмотрел эти критерии, внося незначительные изменения; следует отметить, что они остаются актуальными и по сей день. К условиям выполнения операций относят: 1) отсутствие первичной опухоли; 2) отсутствие экстраторакального поражения (за исключением резектабельных метастазов печени при колоректальном раке); 3) техническую возможность

удаления метастазов; 4) отсутствие общих функциональных противопоказаний со стороны других органов. С тех пор многочисленные исследования показали, что 5-летняя выживаемость после метастазэктомии в легких может достигать 30–50% при многих солидных опухолях. Создание Международного регистра легочных метастазов, включающего более 5 тысяч пациентов из торакальных отделений Европы, США и Канады с различными гистологическими вариантами первичной опухоли, которым произведено удаление метастазов в легких, является значимой вехой в изучении данной проблемы. 5-, 10- и 15-летняя выживаемость после выполнения метастазэктомии в легких составила соответственно 36, 26 и 22%, а при отсутствии хирургического лечения 5- и 10-летняя выживаемость составила 13 и 7% соответственно. Результаты изучения накопленных данных демонстрируют необходимость проведения хирургического лечения легочных метастазов. Многофакторный анализ показал, что интервал без болезни (disease-free interval (DFI)) менее 36 мес является независимым фактором прогноза. Многочисленные последующие исследования подтверждают эти выводы.

Диагностика и предоперационное исследование

Выявление у онкологических больных различных изменений в легких в первую очередь заставляет врача думать о прогрессировании заболевания и

Адрес для корреспонденции

Зубарев А.А.

E-mail: dr-aizubarev@yandex.ru

определяет соответствующий диагностический поиск. Компьютерная томография стала стандартом при предоперационном обследовании больных с поражением легких, подозрительным на метастатическое поражение. С внедрением спиральной компьютерной томографии высокого разрешения размер определяемого очагового образования в легких составляет 3 мм, хотя чувствительность метода при таких размерах уменьшается. Margaritora и соавторы [4] оценивали точность обычной КТ, а также СКТ и отметили 100% чувствительность для узловых образований размером 10 мм для обоих типов сканирования. Чувствительность метода при размере очаговых образований менее 6 мм снижается при КТ до 62% и до 48% при СКТ. Общая чувствительность методики составляет 82,1%. Diederichs и соавторы [5] оценили точность СКТ с шагом обследования в 5 мм в 69% для узловых образований менее 6 мм. Для узловых образований более 6 мм чувствительность метода составила 95%. Pfannschmidt и соавторы [6] в своем исследовании оценивали необходимую толщину среза при проведении СКТ. Они обнаружили, что уменьшение среза СКТ с 5 до 3 мм повышает чувствительность метода с 83,7 до 88,8% при предоперационной визуализации по отношению к числу удаляемых очаговых образований интраоперационно. Чувствительность метода для образований от 1 до 4 мм составила 74,7% для серий срезов СКТ толщиной 3 мм и 64% для срезов толщиной 5 мм. Улучшение методик сканирования ставит под сомнение точность интраоперационной бимануальной пальпации легкого для обнаружения очаговых образований, однако пальпаторно во время операции, как правило, обнаруживается большее количество очаговых образований, чем обнаружено предоперационно при СКТ.

В настоящее время в широкую онкологическую практику активно внедряется позитронная эмиссионная томография (ПЭТ-сканирование). Методика основана на большем поглощении ^{18}F -меченной глюкозы опухолевыми клетками с повышенным метаболизмом по сравнению с нормальными клетками. Чувствительность ПЭТ для выявления легочных метастазов в исследовании Fortes и соавторов [7] составила 67,5%. Если размер очагового поражения был более 10 мм, чувствительность составила 87,8%, при образованиях менее 10 мм — лишь 29,6%. В исследовании показано, что чувствительность метода также зависит от гистологического варианта первичной опухоли; так, для метастазов сарком она составила 44% в отличие от 93% при плоскоклеточном раке. Авторы приходят к выводу, что ПЭТ-сканирование не может быть использовано как единственный метод при определении легочных метастазов, но оно может быть дополнением к СКТ-исследованию, а также для исключения экстраторакального поражения при

отборе пациентов для проведения оперативного вмешательства на легких.

Состояние лимфатических узлов

Спорным моментом при отборе пациентов остается предоперационная оценка состояния внутригрудных лимфатических узлов. Лимфодиссекция при выполнении метастазэктомии в легких производится нечасто и сильно варьирует в различных учреждениях. Из всех больных Международного регистра метастазов в легких только у 4,6% произведена лимфодиссекция. В обзоре Internullo и соавторов [8] показано, что 55% членов Европейского общества торакальных хирургов выполняют исследование медиастинальных лимфатических узлов, в то время как 33% не проводят. Степень вовлечения лимфатических узлов в процесс различна и зависит от морфологии первичной опухоли. Pfannschmidt и соавторы [9] систематически проводили лимфодиссекцию вместе с метастазэктомией в легких у 245 больных колоректальным раком, почечно-клеточной карциномой и саркомами. Поражение лимфоузлов встречалось чаще при почечно-клеточной карциноме (42,4%) и колоректальном раке (31,3%), чем при саркомах (20,3%). Большинство исследований показывают, что наличие пораженных внутригрудных лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором. Egspan и соавторы [10] показали, что 3-летняя выживаемость пациентов без поражения лимфатических узлов составила 69% по сравнению с 38% у больных с метастазами в лимфоузлах. Saito и соавторы [11] сообщили о 53,6% 5-летней выживаемости пациентов без поражения внутригрудных лимфоузлов по сравнению с 6,2% 4-летней выживаемости больных с положительными узлами.

Пока неясно, влияет ли проведение лимфодиссекции при метастазэктомии в легких на выживаемость или просто позволяет более точно определить послеоперационную тактику лечения онкологических заболеваний. Большинство авторов склоняются к последнему предположению и говорят о необходимости получения более качественных сведений по данному вопросу.

Хирургические доступы

В настоящее время при метастазэктомиях используются несколько видов хирургических доступов. Заднебоковая торакотомия обеспечивает отличную мобилизацию всего легкого и позволяет выполнить бимануальную пальпацию легкого, создавая возможности определения и удаления не выявленных при дооперационном инструментальном обследовании очаговых образований легких. Послеоперационная мышечная боль и проблемы с дыханием являются недостатком данного доступа.

Срединная стернотомия, часто используемая в кардиохирургии, может открыть доступ к обоим легким, щадя пациента от некоторых послеоперационных осложнений, связанных с торакотомией. Однако выполнение манипуляций с задними сегментами легких, особенно в нижней доле слева, при таком доступе ограничено, что может создать трудности для резекции метастазов в этих отделах.

Разрез-раскладушка, который включает в себя одновременно двустороннюю торакотомию и стернотомию, также используется для выполнения метастазэктомий. Однако, несмотря на лучшую мобилизацию легких, данный доступ может сопровождаться большим процентом послеоперационных осложнений, характерных как для торакотомии, так и для срединной стернотомии.

Необходимость двустороннего исследования легких основана на предположении, что метастазирование является системным проявлением онкологических заболеваний с большой вероятностью билатерального распространения, хотя с помощью предоперационной томографии метастазы не всегда обнаруживаются с двух сторон. Таким образом, можно предположить, что одностороннее визуальное и пальпаторное исследование приведет к нерадикальным резекциям из-за пропущенного контралатерального поражения. Это утверждение было успешно оспорено Roth с соавторами [12], когда было выявлено, что двустороннее исследование при стернотомии не влияло на выживаемость в сравнении с односторонними поэтапными торакотомиями. В более позднем исследовании Younes и соавторы [13] оценили необходимость двустороннего исследования у пациентов с односторонним поражением при различных первичных опухолях. Они выполнили 179 односторонних торакотомий у пациентов с односторонним поражением и 88 двусторонних торакотомий при двусторонних поражениях с последующим определением безрецидивной и общей выживаемости. Авторы не нашли никаких существенных различий в показателях выживаемости у пациентов с односторонним поражением и последующим рецидивом в контралатеральном легком по сравнению с пациентами, которым выполнена двусторонняя торакотомия. Исследователи пришли к выводу, что отсрочка контралатеральной торакотомии до рентгенологических проявлений болезни не влияет на выживаемость и что двустороннее исследование при одностороннем поражении легких не показано. Мы считаем верным данный подход, поскольку он обеспечивает удовлетворительные показатели качества жизни без ущерба для отдаленных результатов и не препятствует продолжению последующих лечебных, в том числе хирургических, процедур.

Новым хирургическим подходом к легочной метастазэктомии является видеоассистированная

торакоскопия (VATS). Это малоинвазивное оперативное вмешательство обеспечивает минимальное воздействие на поверхность легких, снижает хирургическую травму, минимизирует послеоперационную боль, обеспечивает раннюю активизацию пациента и уменьшает длительность пребывания в стационаре. Предпосылкой для использования видеоассистированных резекций является частое расположение метастазов на периферии легких в виде небольших узелков. Недостатком метода является потеря тактильной чувствительности и бимануальной пальпации всего легкого, следовательно, велика вероятность пропустить очаговые образования небольших размеров и расположенных в глубине легочной ткани. Таким образом, качество предоперационной визуализации приобретает критическое значение для успеха применения VATS-хирургии. McCormack и соавторы [14] ретроспективно обследовали 72 больных, перенесших метастазэктомию при торакотомии. Когда количество метастазов, удаленных во время операции, сравнивали с данными предоперационной визуализации, диагностические ошибки были выявлены у 42% пациентов. Данные СКТ-исследования занижали количество очаговых образований на 25%. В другом исследовании перспективно сравнили количество обнаруженных очаговых образований в легких при СКТ-исследованиях, VATS и подтвержденными очагами при открытых торакотомиях с бимануальной пальпацией и выявили ошибки у 56% больных [15]. Исследование было прекращено в связи с высоким процентом ошибок, авторы пришли к выводу, что VATS должна быть использована исключительно в диагностических целях. Однако эти исследования теряют актуальность в связи с использованием старых КТ-томографов.

Более поздние исследования показали одинаковую выживаемость при использовании VATS хирургии по сравнению с открытыми торакотомиями. Landreneau и соавторы [16] провели 80 VATS резекций легочных метастазов больным колоректальным раком, 5-летняя выживаемость составила 30,8%. Mutsaerts и соавторы [17] не обнаружили существенных различий в выживаемости больных, перенесших метастазэктомию с помощью VATS по сравнению с пациентами, перенесшими VATS с последующей подтверждающей торакотомией. В это исследование были включены пациенты с периферическим расположением очагов менее 3 см по данным предоперационного КТ-исследования. В другом исследовании Mutsaerts и соавторы [18] проводили VATS с последующей подтверждающей торакотомией и обнаружили, что у пациентов с солитарным поражением, обнаруженным на предоперационной КТ, каких-либо дополнительных поражений при подтверждающей торакотомии найдено не было. Gossot и соавторы [19] исследо-

вали применение VATS у пациентов с солитарными и единичными легочными метастазами сарком, 5-летняя выживаемость составила 52,5%.

Несомненным остается факт, что открытое хирургическое вмешательство позволяет выявлять поражения, пропущенные при предоперационной визуализации. Однако пока нет данных о положительном влиянии на выживаемость удаления метастазов размером 1–2 мм, пропущенных при компьютерной томографии и обнаруженных бимануальной пальпацией.

Одним из весомых преимуществ VATS является сохранение возможности выполнять повторные операции. Проведение VATS более редко сопровождается образованием плевральных спаек, чем торакотомия, и не усложняет проведение повторных торакотомий [20].

На сегодняшний день нет опубликованных данных рандомизированных исследований, касающихся сравнения результатов VATS и открытых оперативных вмешательств на легких. Считается, что VATS можно использовать для удаления солитарных и единичных легочных метастазов, расположенных по периферии легкого. В случае расхождения данных предоперационной визуализации и VATS, а также при неспособности достичь радикального удаления очаговых образований должно выполняться открытое хирургическое вмешательство.

В работе Пикина О.В. и соавторов [21] у больных с единичными и множественными метастазами, в том числе двусторонними, использовали различные варианты видеоассистированных операций с применением методики «рука помощи», позволяющей проводить пальпацию ткани легкого и находить очаговые образования до 1–2 мм. Серьезных послеоперационных осложнений и летальных исходов вмешательств не было. Показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости у больных в группе со стандартными торакотомиями и в группе видеоассистированных оперативных вмешательств достоверно не различались.

Рецидив заболевания и повторные операции

Прогрессирование заболевания после удаления легочных метастазов развивается достаточно часто. В Международном регистре метастазов легких [22] частота внутрилегочного рецидивирования составила 53% для всех больных, которым выполнена полная резекция метастазов.

Частота рецидивов варьирует в зависимости от первичной опухоли: при саркомах и меланоме чаще (64%), чем при эпителиальных опухолях (46%). Локализация рецидива также отличается у различных опухолей, при саркомах (66%) наиболее частым является рецидив в легких в отличие от меланомы, где 73% случаев прогрессирования — экстраторакальные. 5-летняя выживаемость для всех

пациентов с повторными операциями на легких составляет 44%.

В нескольких исследованиях было оценено влияние на выживаемость повторных хирургических вмешательств на легких после рецидива заболевания, данные подтвердили эффективность повторных операций. У пациентов с рецидивом метастазов колоректального рака, по данным исследований Pfannschmidt [23], Welter [24] и Ogata [25], 5-летняя выживаемость составила 54,6, 46 и 33% соответственно. В исследованиях, проведенных Briccoli [26], Harting [27] и Rehders [28], для сарком 5-летняя выживаемость составила 32, 22,6 и 36% соответственно.

Jaklitsch и соавторы [29] исследовали значение последовательных операций в легких по удалению метастазов различных первичных опухолей. 54 пациентам было выполнено более одной метастазэктомии (от 2 до 6). Они обнаружили, что 5-летняя выживаемость уменьшалась с каждой последующей операцией (>33%). В результате потери локального контроля, в связи с неоперабельностью опухоли в грудной клетке выживаемость упала, до 2 лет дожили лишь 19%. Авторы пришли к выводу, что повторные метастазэктомии оправданны до тех пор, пока сохраняется возможность локального контроля в грудной клетке.

Ни одно из вышеупомянутых исследований не подтвердило то, что повторные хирургические вмешательства на легких по поводу метастазов являются неблагоприятным прогностическим фактором. Таким образом, если пациент соответствует критериям выполнения метастазэктомии в легких, повторные операции не имеют негативного влияния на выживаемость. Возможным объяснением этого может быть то, что эти пациенты представляют собой подгруппу с менее агрессивными опухолями. Кроме того, пациенты должны быть с хорошим общесоматическим статусом, позволяющим проведение повторных операций.

Остается неясным, является ли критичной с точки зрения выживаемости резекция всех метастазов за одну операцию? Естественно, при каждой операции все метастазы должны быть удалены. Поражения, не замеченные предоперационной визуализацией или во время операции, но обнаруженные в течение периода наблюдения, не влияют на выживаемость до тех пор, пока они могут быть удалены.

Современное состояние и последние результаты метастазэктомий при саркомах костей и мягких тканей представлены в следующих разделах.

Остеосаркома

Пациенты с остеосаркомой особенно склонны к развитию легочных метастазов. В общей сложности 10–20% пациентов имеют определяемые легочные метастазы при первичном обращении и в 70% слу-

чаев легочные метастазы могут развиваться в процессе наблюдения [30–32]. Невозможность контроля внутрилегочного прогрессирования является основной причиной смерти больных с метастатической остеосаркомой [33]. Как уже отмечалось, остеосаркома преимущественно метастазирует в легкие. Это определяет необходимость усиления контроля за больными, а также системного и локального лечебного воздействия. Несколько исследований показали возможность улучшения показателей выживаемости у пациентов с метастатической остеосаркомой, когда резекция легочных метастазов выполнялась агрессивно и многократно. В исследованиях Tsuchiya [34], Kager [35] и Suzuki [36] 5-летняя выживаемость составила от 29 до 43%. Почти во всех работах радикальность резекции является основным прогностическим фактором, показано, что пациенты с положительным краем резекции имеют очень плохой прогноз заболевания. Противоречивые данные были получены в отношении DFI, количества метастазов, их размеров, прогностическая значимость этих факторов остается неясной.

Хирургия легких остается основой лечения в случае диссеминированной остеосаркомы, а при отсутствии метастазов химиотерапия играет важную роль в увеличении выживаемости [37]. Добавление нео- и адьювантной химиотерапии к метастазэктомии положительно влияет на выживаемость, это особенно значимо, когда при гистологическом исследовании выявляется лечебный патоморфоз. Тем не менее больные, получающие только химиотерапию, имеют очень плохой прогноз [38, 39], а хирургическая резекция метастазов в легких остается наиболее эффективным методом лечения.

Саркомы мягких тканей

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с более чем 50 гистологическими подтипами [40]. При метастазировании СМТ легкие являются наиболее часто поражаемым органом, что наблюдается у 20% пациентов [41], это меньше, чем при остеосаркоме. Отдельные исследования, в которых выполнялась метастазэктомия в легких при СМТ, продемонстрировали 5-летнюю выживаемость в диапазоне от 25 до 43% [42–46]. Все авторы показали, что полное хирургическое удаление легочных метастазов является важным прогностическим фактором при СМТ, а короткое время до прогрессирования отрицательно влияло на выживаемость. Для характеристики других прогностических факторов (число, размер и локализация метастазов) единодушия во мнениях исследователей не наблюдается. Как правило, авторы группировали различные гистологические варианты СМТ и представляли обобщенные данные. Billingsley [42] и Casson [45] показали, что гистологический вариант первичных СМТ является

важным прогностическим фактором послеоперационной выживаемости. Злокачественная фиброзная гистиоцитома, рабдомиосаркома и синовиальная саркома считаются более благоприятными, в то время как липосаркома или злокачественная опухоль оболочек периферических нервов имеют худший прогноз. Метастатические СМТ менее чувствительны к химиотерапии, чем остеосаркома, и результаты лечения больных, получающих только химиотерапию, остаются неудовлетворительными. Таким образом, хирургическое лечение легочных метастазов при СМТ является единственной надеждой на излечение больных, удовлетворяющих критериям возможности выполнения операции.

Заключение

5-летняя выживаемость больных с метастатической болезнью без хирургического лечения составляет менее 5–10%, для пациентов с изолированными метастазами в легкие метастазэктомия часто является шансом на излечение. Прецизионная резекция метастазов в легких — безопасная и эффективная методика хирургического лечения, которая дает возможность с успехом продолжить специфическое лечение у отдельных больных. Независимо от локализации первичной опухоли удаление всех определяемых проявлений опухоли является ключом к улучшению показателей выживаемости. Низкая частота послеоперационных осложнений и низкая смертность в отличие от других эффективных онкологических методик системного лечения оправдывают агрессивность хирургического подхода. Торакоскопическая резекция является допустимым вариантом у отдельных больных с солитарными или единичными метастазами, расположенными на периферии легких. В случае внутрилегочного рецидива, если пациент соответствует критериям отбора для проведения метастазэктомии в легких, должны выполняться повторные операции. Лечение таких пациентов должно проводиться в тесном сотрудничестве между онкологом, лучевым диагностом и торакальным хирургом. Для качественной оценки результатов лечения необходимо длительное активное наблюдение за всеми прооперированными больными.

Несмотря на многочисленные исследования и десятилетия опыта метастазэктомий, отсутствие рандомизированных исследований заставляет критично оценивать эффективность хирургического лечения. Большинство исследований были ретроспективными с многочисленными условиями и критериями отбора больных: проведение метастазэктомии в легких возможно только у пациентов в хорошем физическом состоянии, с медленно растущей опухолью, или, возможно, раннее выявление при более активном наблюдении приводит к ранней операции и, казалось бы, к увеличению выживаемости.

Являются ли высокие результаты лечения достижением хирургии или это следствие селекции пациентов с хорошим прогностическим профилем? Пока однозначного ответа нет, и использование оперативного лечения является общепринятой практикой без достаточной доказательной базы. Кроме того, недостаточно изучены прогностические факторы, определяющие группы больных, которые получают преимущества от проведения операции. Для уточнения показаний к хирургическому лечению и его результатов необходимо изучение широкого спектра вопросов по данной проблеме в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Davidson R.S., Nwogu C.E., Brentjens M.J., Anderson T.M. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg. Oncol.* 2001, v. 10, p. 35-42.
- Alexander J., Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1947, v. 85, p. 129-146.
- Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett O.T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1965, v. 49, p. 357-363.
- Margaritora S., Porziella V., D'Andrilli A., Cesario A., Galetta D., Macis G., Granone P. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomy approach? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002, v. 21, p. 1111-1114.
- Diederich S., Semik M., Lentschig M.G., Winter F., Scheld H.H., Roos N., Bongartz G. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999, v. 172, p. 353-360.
- Pfannschmidt J., Bischoff M., Muley T., Kunz J., Zamecnik P., Schnabel P.A., Hoffmann H., Dienemann H., Heussel C.P. Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, v. 56, p. 471-475.
- Fortes D.L., Allen M.S., Lowe V.J., Shen K.H., Wigle D.A., Cassivi S.D., Nichols F.C., Deschamps C. The sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of metastatic pulmonary nodules. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008, v. 34, p. 1223-1227.
- Internullo E., Cassivi S.D., Van R.D., Friedel G., Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J. Thorac. Oncol.* 2008, v. 3, p. 1257-1266.
- Pfannschmidt J., Klode J., Muley T., Dienemann H., Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2006, v. 81, p. 448-454.
- Ercan S., Nichols III F.C., Trastek V.F., Deschamps C., Allen M.S., Miller D.L., Schleck C.D., Pairolero P.C. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2004, v. 77, p. 1786-1791.
- Saito Y., Omiya H., Kohno K., Kobayashi T., Itoi K., Teramachi M., Sasaki M., Suzuki H., Takao H., Nakade M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002, v. 124, p. 1007-1013.
- Roth J.A., Pass H.I., Wesley M.N., White D., Putnam J.B., Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann. Thorac. Surg.* 1986, v. 42, p. 134-138.
- Younes R.N., Gross J.L., Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? *World J. Surg.* 2002, v. 26, p. 1112-1116.
- McCormack P.M., Ginsberg K.B., Bains M.S., Burt M.E., Martini N., Rusch V.W., Ginsberg R.J. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann. Thorac. Surg.* 1993, v. 56, p. 863-865.
- McCormack P.M., Bains M.S., Begg C.B., Burt M.E., Downey R.J., Panicek D.M., Rusch V.W., Zakowski M., Ginsberg R.J. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, v. 62, p. 213-216.
- Landreneau R.J., De G.T., Mack M.J., Hazelrigg S.R., Ferson P.F., Keenan R.J., Luketich J.D., Yim A.P., Coloni G.F. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000, v. 18, p. 671-676.
- Mutsaerts E.L., Zoetmulder F.A., Meijer S., Baas P., Hart A.A., Rutgers E.J. Long-term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2002, v. 28, p. 864-868.
- Mutsaerts E.L., Zoetmulder F.A., Meijer S., Baas P., Hart A.A., Rutgers E.J. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2001, v. 72, p. 230-233.
- Gossot D., Radu C., Girard P., Le Cesne A., Bonvalot S., Boudaya M.S., Validire P., Magdeleinat P. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann. Thorac. Surg.* 2009, v. 87, p. 238-243.
- Ludwig C., Cerinza J., Passlick B., Stoelben E. Comparison of the number of pre-, intra- and postoperative lung metastases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008, v. 33, p. 470-472.
- Пикин О.В., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М., Мироненко Д.Е. Видеоторакоскопические и видеоассистированные операции при метастазах в легких. *Российский онкологический журнал.* 2010, № 2, с. 16-21.
- Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997, v. 113, p. 37-49.
- Pfannschmidt J., Muley T., Hoffmann H., Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003, v. 126, p. 732-739.
- Welter S., Jacobs J., Krbek T., Krebs B., Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2007, v. 84, p. 203-210.
- Ogata Y., Matono K., Hayashi A., Takamori S., Miwa K., Sasatomi T., Ishibashi N., Shida S., Shirouzu K. Repeat pulmonary resection for isolated recurrent lung metastases yields results comparable to those after first pulmonary resection in colorectal cancer. *World J. Surg.* 2005, v. 29, p. 363-368.
- Briccoli A., Rocca M., Salone M., Bacci G., Ferrari S., Balladelli A., Mercuri M. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2005, v. 104, p. 1721-1725.
- Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N., Cox Jr. C.S., Hayes-Jordan A., Benjamin R.S., Raymond A.K., Andrassy R.J., Lally K.P. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J. Pediatr. Surg.* 2006, v. 41, p. 194-199.
- Rehders A., Hosch S.B., Scheunemann P., Stoecklein N.H., Knoefel W.T., Peiper M. Benefit of surgical treatment of lung metastasis in soft tissue sarcoma. *Arch. Surg.* 2007, v. 142, p. 70-75.

29. Jaklitsch M.T., Mery C.M., Lukanich J.M., Richards W.G., Bueno R., Swanson S.J., Mentzer S.J., Davis B.D., Allred E.N., Sugarbaker D.J. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control with in the chest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001, v. 121, p. 657-667.
30. Goorin A.M., Shuster J.J., Baker A., Horowitz M.E., Meyer W.H., Link M.P. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. *J. Clin. Oncol.* 1991, v. 9, p. 600-605.
31. Huth J.F., Eilber F.R. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. Strategies for treatment of metastases. *Arch. Surg.* 1989, v. 124, p. 122-126.
32. Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvois A., Applewhite A., Sun M., La Quaglia M. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J. Clin. Oncol.* 1993, v. 11, p. 449-453.
33. Sternberg D.I., Sonett J.R. Surgical therapy of lung metastases. *Semin. Oncol.* 2007, v. 34, p. 186-196.
34. Tsuchiya H., Kanazawa Y., Abdel-Wanis M.E., Asada N., Abe S., Isu K., Sugita T., Tomita K. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 3470-3477.
35. Kager L., Zoubek A., Potschger U., Kastner U., Flege S., Kempf-Bielack B., Branscheid D., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Winkelmann W., Jundt G., Kabisch H., Reichardt P., Jürgens H., Gadner H., Bielack S.S. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21, p. 2011-2018.
36. Suzuki M., Iwata T., Ando S., Iida T., Nakajima T., Ishii T., Yonemoto T., Tatezaki S., Fujisawa T., Kimura H. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2006, v. 47, p. 603-608.
37. Bacci G., Briccoli A., Longhi A., Ferrari S., Mercuri M., Faggioli F., Versari M., Picci P. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta. Oncol.* 2005, v. 44, p. 748-755.
38. van V.M., Kliffen M., Krestin G.P., van Dijke C.F. Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors. *Eur. Radiol.* 2009, v. 19, p. 1499-1511.
39. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Буланов А.А., Бухаров А.В., Державин В.А. Злокачественные опухоли костей. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е издание, исправленное и дополненное. М., Издательская группа ГЕОТАР-Медиа. 2009, с. 810-828.
40. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W., Judson I.R., van Coevorden F., Buesa J.M., Nielsen O.S., Boudinet A., Tursz T., Schmitz P.I. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*. 1996, v. 77, p. 675-682.
41. Van Geel A.N., van C.F., Blankensteijn J.D., Hoekstra H.J., Schuurman B., Bruggink E.D., Taat C.W., Theunissen E.B. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in The Netherlands. *J. Surg. Oncol.* 1994, v. 56, p. 172-177.
42. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E., Ginsberg R.J., Woodruff J.M., Leung D.H., Brennan M.F. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann. Surg.* 1999, v. 229, p. 602-610.
43. Chen F., Fujinaga T., Sato K., Sonobe M., Shoji T., Sakai H., Miyahara R., Bando T., Okubo K., Hirata T., Date H. Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009, v. 35, p. 660-665.
44. Pfannschmidt J., Klode J., Muley T., Dienemann H., Hoffmann H. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006, v. 54, p. 489-492.
45. Casson A.G., Putnam J.B., Natarajan G., Johnston D.A., Mountain C., McMurtrey M., Roth J.A. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1992, v. 69, p. 662-668.
46. Тепляков В.В. Лечение метастазов сарком мягких тканей в легкие. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 1993, с. 23.

Статья поступила 09.12.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

CURRENT STATE OF SURGICAL TREATMENT OF PULMONARY METASTASES OF MUSCULOSKELETAL SARCOMAS

Starodubtsev A.L., Ragulin Yu.A., Kurilchik A.A., Zubarev A.L., Ivanov V.E.

Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center» of the RF Health Ministry, Obninsk

Key words: metastasectomy, osteosarcoma, soft tissue sarcomas, pulmonary metastases

The ability of malignant tumors to metastasize remains a major obstacle to curative treatment for cancer. If the tumor process is generalized, systemic therapy is necessary to benefit from surgery. Numerous retrospective studies have demonstrated that surgical removal of metastases limited to the lungs may prolong survival of cancer patients. This article describes the state of treatment of pulmonary metastatic disease. Different surgical approaches including single-stage unilateral or bilateral surgery, lymph node dissection, and repeated surgical interventions are discussed. The treatment of pulmonary metastases from bone and soft tissue sarcomas is discussed separately.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ МАТКИ

И.К. Мнацаканян, М.А. Чекалова, Н.И. Лазарева, А.А. Феденко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: лейомиосаркома тела матки, ультразвуковая диагностика, метастазы

Материалом исследования явились результаты обследования 37 больных лейомиосаркомой (ЛМС) тела матки, которые лечились и наблюдались в РОНЦ РАМН за период с 2012 по 2014 г. Ультразвуковая картина метастазов и рецидивов ЛМС тела матки характеризовалась такими же признаками, как и первичная опухоль, — преобладали отражения пониженной интенсивности. Проведение эхографии позволяет выявить патологический очаг, определить локализацию, размеры и структуру опухоли, состояние окружающих органов и тканей, регионарных лимфатических узлов, а также дать оценку распространенности заболевания, уточнить диагноз и получить полноценное представление о местно-регионарном и отдаленном распространении ЛМС матки.

Введение

Достаточно редкими, но крайне злокачественными опухолями матки являются саркомы, полиморфизм которых сочетается со скудностью клинических симптомов. Саркомы матки (СМ) составляют приблизительно 3% от всех злокачественных заболеваний матки [4]. По данным Harlow B.L., Weiss N.S., Lofton S. (1986), мезенхимальные опухоли матки встречаются в 0,5–3,3 случаев на 100 000 женщин [6]. Лейомиосаркома (ЛМС) — наиболее часто (в 60% случаев) встречающийся тип сарком, за которой следует эндометриальные стромальные опухоли, недифференцированные саркомы матки и карциносаркомы [5]. ЛМС составляют около 1% всех злокачественных новообразований матки, встречаются в 0,1–0,3 случаев на 100 000 женщин в год [3, 11]. По данным Leibsohn et al. (1990), одна из 800 гладкомышечных опухолей матки является ЛМС [11]. Это быстро растущая опухоль, болезнь протекает бессимптомно, и нередко диагноз устанавливается интраоперационно или после операции [20].

СМ характеризуются плохим прогнозом [7]. В среднем продолжительность жизни от момента установления диагноза составляет 1–2 года, и пятилетняя выживаемость больных саркомой матки не превышает 60% [2]. ЛМС отличается своим крайне агрессивным течением и плохим прогнозом. Выживаемость при этой злокачественной опухоли

значительно ниже, чем при ЭСС [12]. По данным Larson B. (1990), 5-летняя выживаемость среди больных ЛМС составляет не более 15% [9, 15, 18]. По результатам Лазаревой Н.И. (2003), 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных ЛМС матки составляет $48,5 \pm 4,2$ и $44,3 \pm 4,3$ % соответственно [1]. В связи с тем, что частота рецидивов и отдаленных метастазов относительно высокая, а развитие их, так же как и первичной опухоли, происходит бессимптомно, очевидна необходимость постоянного мониторинга и своевременного использования методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) для обследования органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Материалы и методы

Материалом исследования явились результаты обследования 37 больных ЛМС тела матки в возрасте от 28 до 68 лет, которые лечились и наблюдались в РОНЦ РАМН. Минимальный срок наблюдения составил 1 год, максимальный срок — 24 года. Средний возраст больных составил $49,8 \pm 4,2$ года, минимальный возраст составил 28 лет, максимальный — 68 лет. 14 больных находились в репродуктивном, 12 — в перименопаузальном, 11 — в постменопаузальном периодах жизни. Из 37 пациентов 17 (45,9%) оперированы в полном объеме по месту жительства, после чего наблюдались в РОНЦ с целью профилактики прогрессирования заболевания либо с метастатической болезнью. 9 (24,3%) пациентов обратились в поликлинику РОНЦ первично с подозрением на саркому матки, получили комплексное лечение в РОНЦ. У 11 (29,7%)

Адрес для корреспонденции

Мнацаканян И.К.

E-mail: mnatsakanyanik@mail.ru

пациентов выполнена неоптимальная операция по месту жительства, в связи с чем в РОНЦ проведена повторная операция и при необходимости дальнейшая химиотерапия.

Всем больным проведены клинические методы исследования, сбор анамнеза и физикальный осмотр, состоящий из визуального осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального влагалищного исследования, неоднократное комплексное ультразвуковое обследование, рентгенологическое исследование легких, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов, малого таза по стандартной методике трансабдоминальным и трансвагинальным доступом.

Результаты

По данным проведенного комплексного обследования из 37 пациенток у 12 после хирургического лечения в РОНЦ метастазы не выявлены. В 25 наблюдениях выявлены метастазы различных локализаций и в разные сроки наблюдения. У 3 пациенток выявлены метастазы только в легких, из них: у одной через два года после хирургического лечения; в двух других случаях метастазы в легкие диагностированы до или одновременно с выявлением опухоли матки. У 12 больных после оперативного лечения ЛМС помимо метастазов в легких выявлены метастазы какой-либо другой локализации или одновременно нескольких локализаций: в культе влагалища, в брюшной полости, в печени, забрюшинном пространстве, по брюшине, в мягких тканях, в костях. Из них в 4 случаях выявлены метастазы в легких и в культе влагалища, у одной — в легких и в костях, у одной — в легких и в печени. У одной пациентки через год после экстирпации матки с придатками выявлены метастазы в легких и печени, в связи с чем проведена химиотерапия, через 4 года после ХТ выявлены метастазы в головном мозге. У 10 пациентов отсутствовали метастазы в легких, при этом выявлены метастазы в области малого таза, в брюшной полости, в забрюшинном пространстве, преимущественно в забрюшинных лимфоузлах, в мягких тканях. Ультразвуковым методом рецидивы и метастазы выявлены у 18 больных, оперированных ранее. При этом какие-либо жалобы и клинические симптомы отсутствовали. Эхографическая картина характеризовалась такими же признаками, как и первичная опухоль, — преобладали отражения пониженной интенсивности. Выявленные при УЗИ метастазы в малом тазу, в культе влагалища и в прикультевой области преимущественно определялись как умеренно васку-

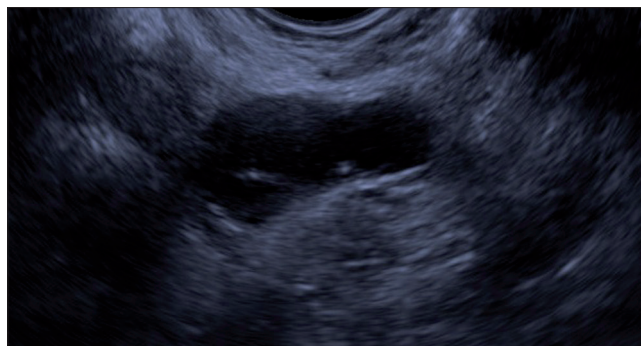


Рис. 1. Метастаз ЛМС матки по брюшине малого таза

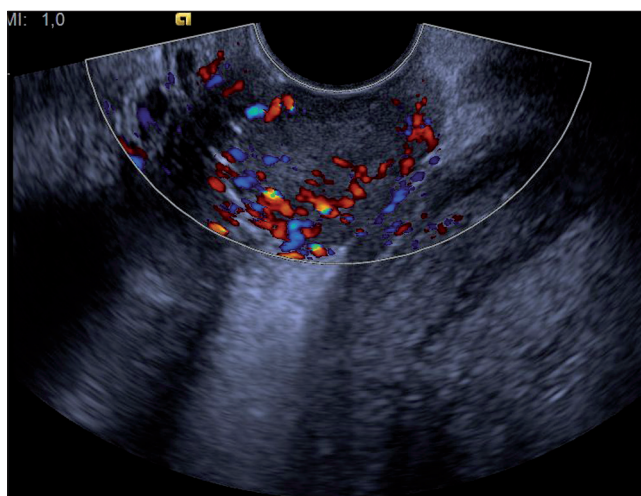


Рис. 2. Метастаз ЛМС матки в клетчатке малого таза кпереди от прямой кишки, в области культи влагалища

ляризованные узловые образования с четкими неровными контурами неоднородной гипоэхогенной структуры, размерами от 2,5 см в диаметре до 10,0×5,5 см (рис. 1, 2). Множественные узлы определялись в виде опухолевого конгломерата до 15,5×10,8×20,0 см. Метастазы в печени определялись в виде единичных или множественных гипоэхогенных очагов размерами от 1,0 до 3,5 см диаметром, а также в виде солидных или солидно-кистозных конгломератов от 9,0×9,2 см до 19,0×16,0×20,5 см. У одной пациентки выявлены узловые образования неоднородной ячеистой структуры по капсуле печени и аналогичные узлы по капсуле селезенки протяженностью до 7,5 см. Метастазы в брюшной полости визуализировались как анэхогенные и гипоэхогенные узловые образования неоднородной структуры по брюшине (рис. 3, 4), в брыжейке поперечно-ободочной кишки, брыжейке тонкой кишки (рис. 5–7). В забрюшинном пространстве чаще всего определяли метастазы по ходу подвздошных сосудов, а также в надпочечнике (рис. 8, 9). Метастазы в паховых областях и в мягких тканях также были представлены узловыми образованиями гипоэхогенной неоднородной структуры (рис. 10).

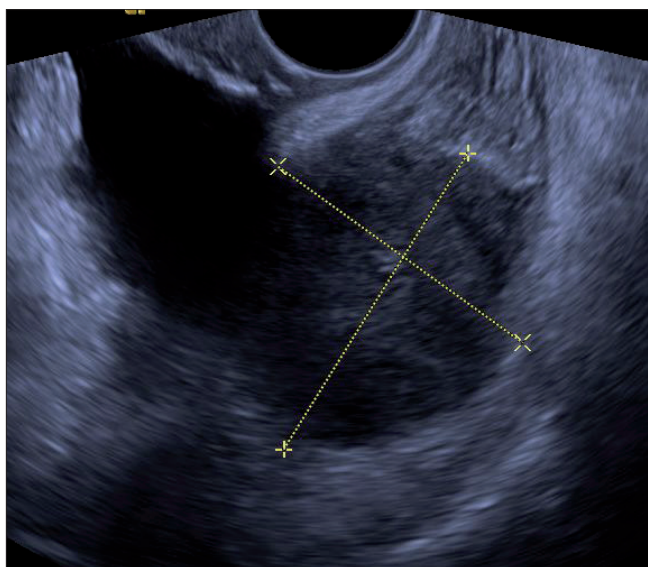


Рис. 3. Метастаз ЛМС матки по висцеральной брюшине с врастанием в кишку

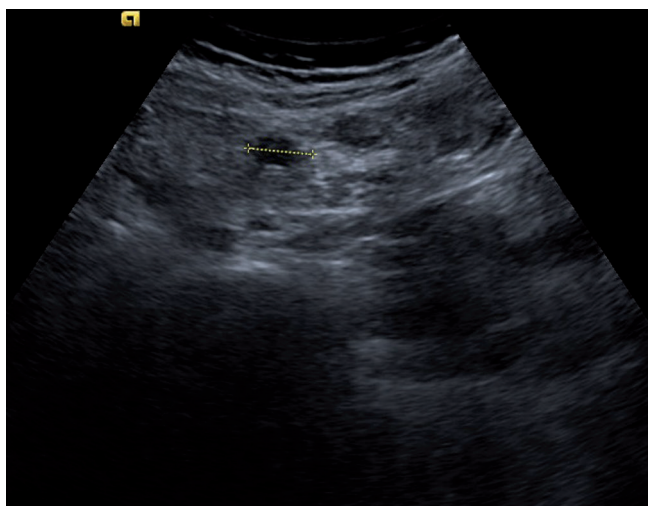


Рис. 4. Метастаз ЛМС матки в большой сальник

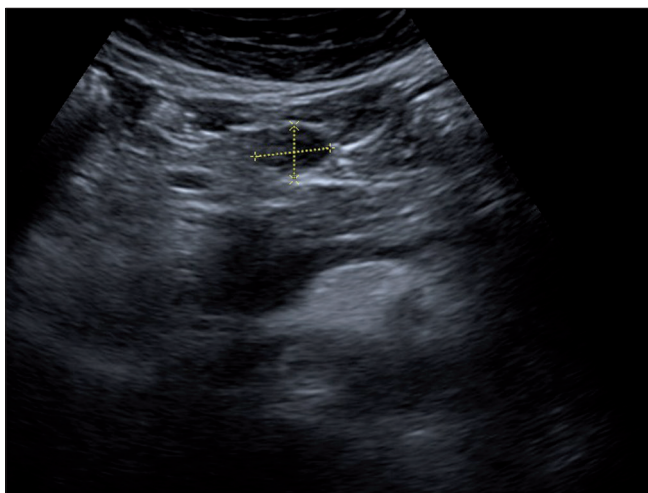


Рис. 5. Метастаз ЛМС матки по висцеральной брюшине, клее- переди от поджелудочной железы

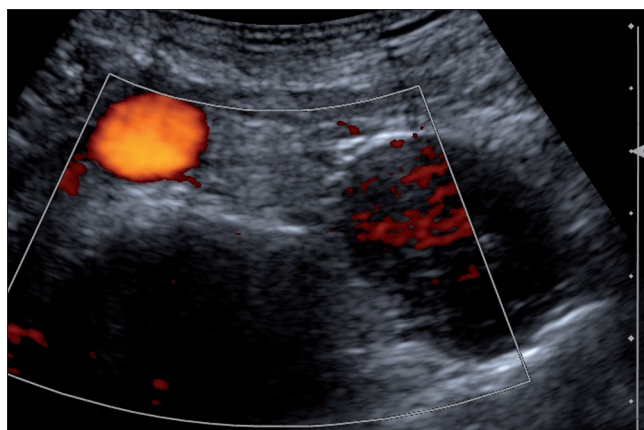


Рис. 6. Метастаз ЛМС матки в мезогастральной области слева

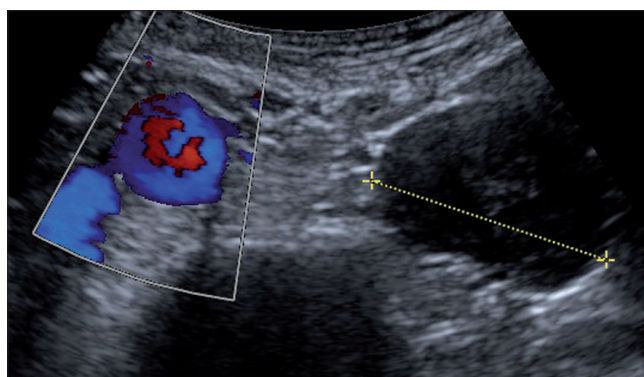


Рис. 7. Метастаз ЛМС матки в мезогастральной области слева

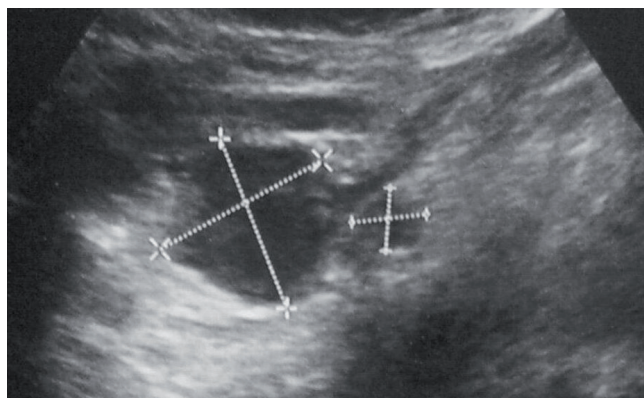


Рис. 8. Метастаз ЛМС матки в лимфоузлы правой подвздошной области

Наши наблюдения убедительно подтверждают тот факт, что метастазирование ЛМС происходит гематогенными, лимфогенными и имплантационными путями. При этом характеризуются разнообразием локализаций и отсутствием четкой последовательности. Активный амбулаторный мониторинг за пациентами с диагнозом ЛМС позволяет, как правило, своевременно выявить признаки метастатического поражения, что крайне необходимо для адекватной коррекции лечения.

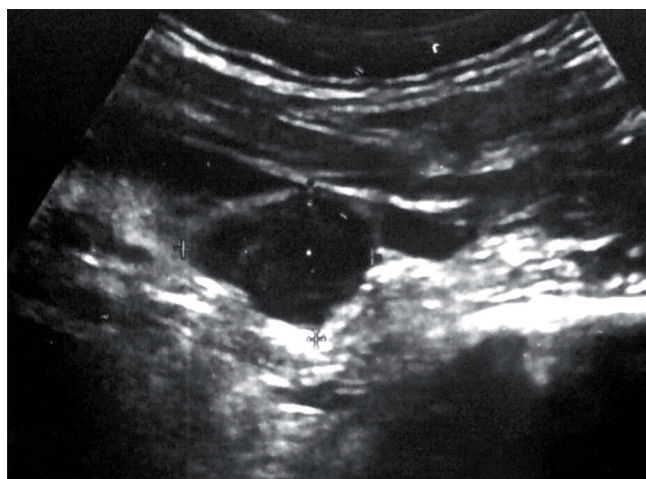


Рис. 9. Метастазы ЛМС матки в подвздошной области

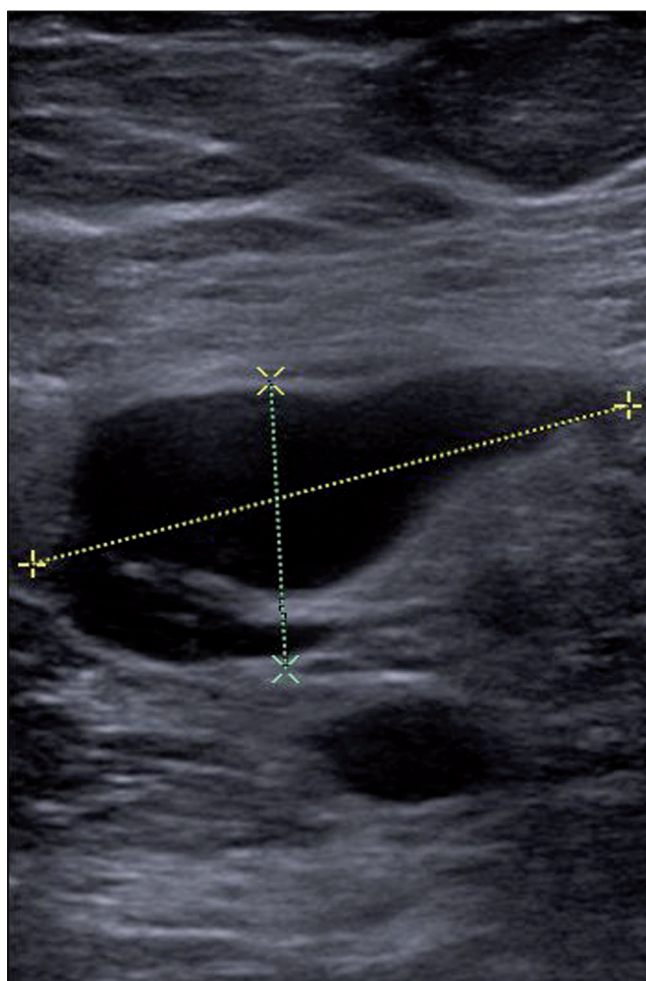


Рис. 10. Метастаз ЛМС матки в лимфоузлы паховой области

Приведем интересные, на наш взгляд, клинические примеры.

Пациентке С., 1954 г. р., в январе 1995 г. в клинической больнице проведена нижняя лобэктомия слева по поводу метастаза лейомиосаркомы, без ВПО. 15.11.1996 г. — экстирпация матки с придатка-

ми. Гистологическое заключение: лейомиосаркома матки в миоматозном узле. В послеоперационном периоде 6 курсов химиотерапии. В сентябре 2010 г. при очередном контрольном обследовании выявлена забрюшинная неорганичная опухоль. 24.11.2010 г. выполнено удаление опухоли (10,0×12,0 см). Гистологическое заключение: образование представлено жировой тканью с фиброзными прослойками. 28.11.2010 г. — клиника кишечного кровотечения, в связи с чем выполнена резекция тонкой кишки с формированием энтероанастомоза «бок в бок». При контрольном ультразвуковом исследовании в мае 2012 г.: в мягких тканях передней брюшной стенки справа, вдоль прямой мышцы живота, определяется объемное образование с четкими контурами неоднородной жировой плотности, размерами до 7,5×4,2×7,2 см, нижний полюс его доходит до правой лонной кости. Граница между опухолью и подвздошными сосудами четкая. 16.07.2012 г. — удаление опухоли передней брюшной стенки. Гистологическое заключение + иммуногистохимическое исследование: морфологические характеристики новообразования соответствуют агрессивному фиброматозу (десмоиду). При очередном контрольном ультразвуковом исследовании в ноябре 2012 г. выявлено: справа от пупка, в области послеоперационного рубца на передней брюшной стенке, по ходу прямой мышцы живота определяется неправильной формы гипоехогенное образование 1,5×0,7×2,9 см. Опухоль удалена. Гистологическое заключение + иммуногистохимическое исследование: морфологические характеристики новообразования соответствуют агрессивному фиброматозу (десмоиду). Пациентка наблюдается в центре по настоящее время без признаков прогрессирования ЛМС.

Пациентка Ш., 1941 г. р., считает себя больной с 1989 г., когда по месту жительства выполнена надвлагалищная ампутация матки с правыми придатками по поводу миомы матки. В 1993 г. в РОНЦ было выполнено удаление множественных забрюшинных опухолей в малом тазу и корня брыжейки. Гистологическое заключение — лейомиома. Летом 1994 г. проведено 3 курса ПХТ. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение. В 2010 г. при контрольном ультразвуковом исследовании выявлен рецидив в области малого таза: кзади от шейки матки, у стенок таза справа, кзади от подвздошных сосудов визуализируется опухолевый узел неоднородной структуры, с четкими ровными контурами, размерами до 4,3×3,8 см (рис. 11). Заключение: подозрение на прогрессирование основного заболевания (метастазы по брюшине малого таза? в подвздошные лимфоузлы справа?). 15.02.2011 г. выполнено удаление опухоли, резекция большого сальника. Гистологическое заключение: 1) меньший опухолевый узел имеет строение причудливой лейомиомы; 2) больший опухолевый узел имеет

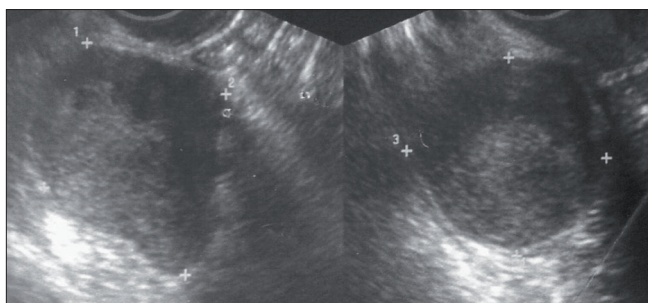


Рис. 11. Метастаз в ЛМС матки области культи влагалища

строение лейомиосаркомы; 3) в лимфоузле лимфоидная гиперплазия реактивного характера. Осенью 2012 г. стали беспокоить боли и наличие пальпируемого образования в паравerteбральной области слева. При обследовании на КТ от 24.12.2012 г. в мягких тканях спины слева (остистая и длинная мышцы спины) на уровне Th5–5, распространяясь до уровня Th8, визуализируется неправильной формы образование с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, неравномерно накапливающее контрастное вещество, размерами 8,1×3,6×2,6 см. На уровне тел Th6–7 и Th7–8 отмечается распространение образования по межреберным пространствам, без убедительной дифференциации от наружных краев 7-, 8-го ребер. При УЗКТ 10.01.2013 г.: на уровне Th4–8 в мягких тканях спины слева определяется объемное образование, размерами 4,0×2,0×8,6 см, на отдельных участках вдаётся в межреберные промежутки. При доплерографии кровотока в структуре образования усилен. В отделении вертебральной хирургии 20.03.2013 г. выполнена открытая биопсия опухоли. Гистологическое заключение: гистологическая структура и иммунофенотип лейомиосаркомы G2. Рекомендовано проведение химиотерапии. При контрольном обследовании по данным МРТ от 14.06.2013 г. отмечено незначительное увеличение опухоли в размерах до 8,9×2,9×4,1 см. Степень костной деструкции без существенной динамики. По УЗИ: на уровне Th4–8 в мягких тканях спины слева определяется ранее описанное объемное образование, размерами 3,3×2,0×7,6 см, на отдельных участках вдаётся в межреберные промежутки. Проведено хирургическое лечение: удаление опухоли в мягких тканях спины. Морфологическое исследование операционного материала: 1) образование, прилежащее к кости и врастающее в костную ткань, а также отдельно лежащие узловые образования имеют строение лейомиосаркомы (G2) (иммуногистохимическое исследование; 2) все узловые образования имеют строение лейомиосаркомы (G2). В дальнейшем пациентка наблюдалась в поликлинике РОНЦ. При контрольном ультразвуковом исследовании 14.07.2013 г.: забрюшинно, на

уровне L3, по передней поверхности поясничной мышцы определяется опухолевидное образование овальной формы, с четким контуром, размерами 2,0×1,5×3 см, в структуре картируются единичные

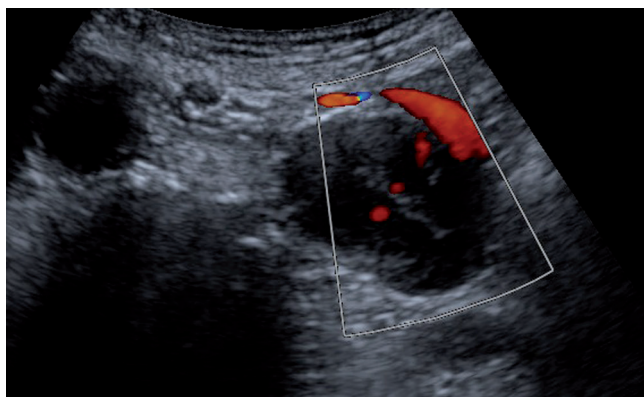


Рис. 12. Метастаз ЛМС в забрюшинном пространстве слева

сосуды (рис. 12). При контрольном ультразвуковом исследовании 06.03.2014 г. в мезогастральной области слева определяется анэхогенное образование с четкими ровными контурами 5,4×2,9×4,1 см определяется ранее описанное образование овальной формы, с четким контуром, размерами 2,5×1,8×3,5 см, увеличение размеров. 23.09.2014 г.: слева в мезогастрии, кпереди от поясничной мышцы, определяется смещаемое при движении образование (вероятнее всего – в брыжейке) с четкими ровными контурами 6,1×3,5×4,1 см (рис. 13).

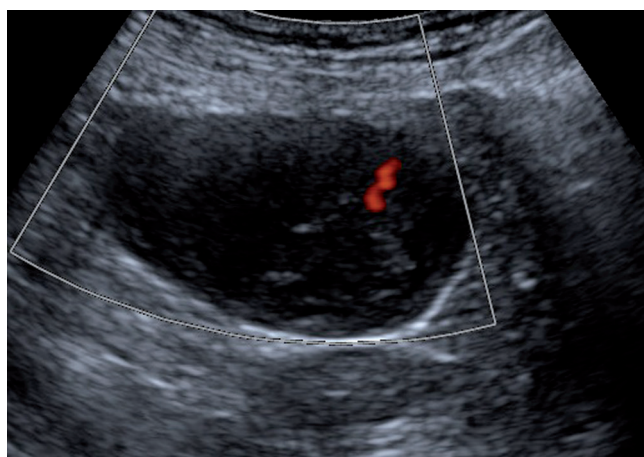


Рис. 13. Метастаз ЛМС матки в забрюшинном пространстве слева

Структура образования солидная, идентичная по структуре лейомиосаркомке с признаками патологического кровотока в структуре. В прикультевой области определяется образование, аналогичное по структуре описанному выше образованию, 1,5×0,8 см (рис. 14, 15), по брюшине слева – аналогичное образование 3,0×1,8×1,5 см (рис. 16), справа – аналогичное образование 1,4×1,3 см

(метастазы). Заключение: прогрессирование основного заболевания.

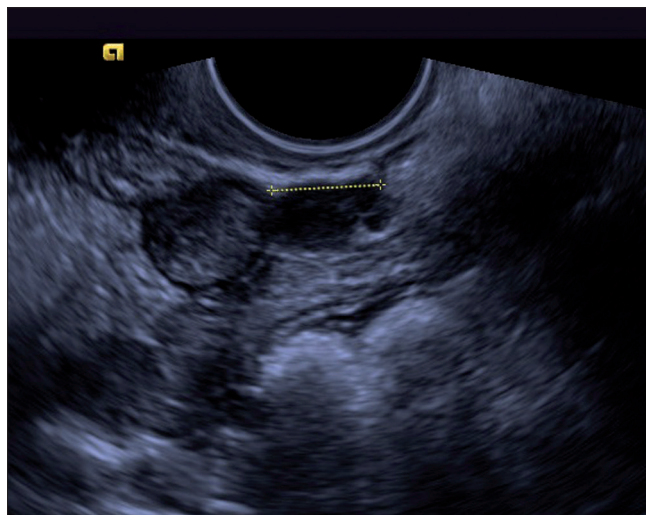


Рис. 14. Метастаз ЛМС матки по брюшине малого таза, тесно прилежит к стенке кишки

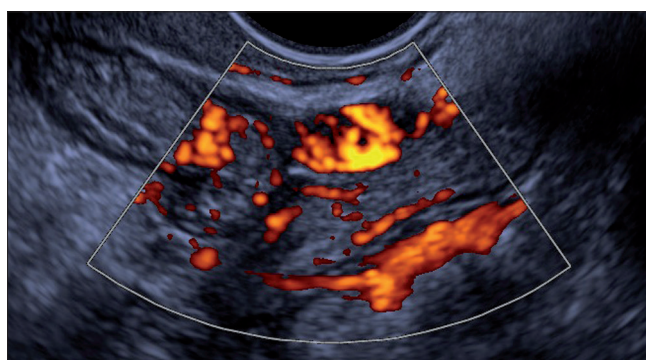


Рис. 15. Метастаз ЛМС матки по брюшине малого таза

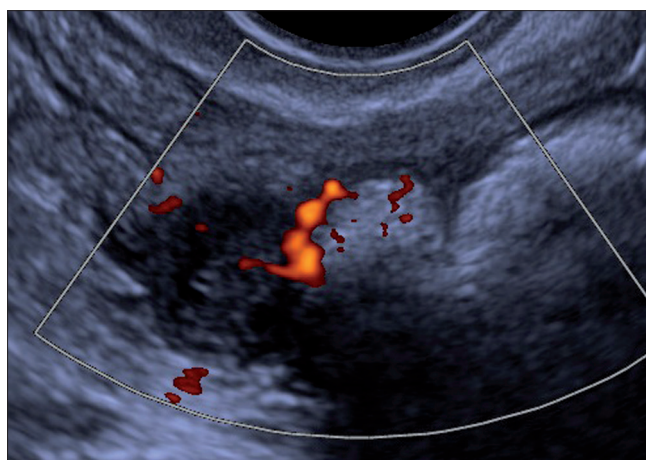


Рис. 16. Метастаз ЛМС матки по брюшине малого таза

Обсуждение

У 50% больных после проведенного лечения метастазы возникают в течение первых трех лет вне зависимости от морфологической структуры

опухоли и стадии заболевания. Исследования показали, что у 71,8% пациентов с I–II стадиями ЛМС метастазы появляются в течение первых 2,5 года после хирургического лечения заболевания [17]. Можно предположить, что уже до начала лечения около 30% больных саркомами матки имеют скрытые метастазы без клинических проявлений [11]. Нередко у этой категории больных проявление отдаленных метастазов опухоли исчисляется годами. В ряде случаев метастазы в легких выявляются до установления диагноза СМ. Данные аутопсий умерших больных ЛМС показывают наличие множественных метастатических опухолей в органах грудной (включая перикард, миокард, средостение) и брюшной полости, различных участках головного мозга, мягких и костных тканях, которые при клиническом обследовании больных по поводу рецидива заболевания не выявлялись. Описаны случаи метастазирования ЛМС в клиновидную пазуху [20], околоушную слюнную железу [19], щитовидную железу [10], молочную железу [16], поджелудочную железу [8], в сердце [13] и скелетную мускулатуру [14, 18]. На основании этих фактов предполагается, что ЛМС является системным заболеванием, патогенез которого остается неясным. Проблемы ранней диагностики рецидива и метастазов ЛМС матки и мониторинга при данной патологии до сих пор остаются актуальными. В ряде случаев для ЛМС, как показывают приведенные наблюдения, характерно относительно медленное прогрессирование процесса. Динамическое наблюдение пациентов, включая ультразвуковое исследование, позволяет выявить метастазы в печени, в брюшной полости, забрюшинном пространстве, в мягких тканях и периферических лимфатических узлах при их минимальных размерах, благодаря чему появляется возможность своевременного лечения. Практическая важность этой задачи очевидна, поскольку лечение заболевания в начальных стадиях обеспечивает наилучшие результаты при малых экономических затратах [1].

Выводы

Проведение эхографии позволяет клиницистам уточнить диагноз и одновременно получить дополнительную информацию о распространении ЛМС матки. Эти данные в совокупности с клиническими способствуют своевременному и адекватному планированию тактики ведения больной.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010, v. 74, p. 131-139.
2. Harlow B.L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986, v. 74, p. 399-402.
3. El-Khalfaoui K., du Bois A., Heitz F., Kurzeder C., Sehoul J., Harter P. Current and future options in the management and treatment of uterine sarcoma. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2014, v. 6 (1), p. 21-28.

4. Amant F., Moerman P., Neven P. et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005, v. 74, p. 491-505.
5. Leibsohn S., d'Ablaing G., Mischell D.R. Jr, Schlaertb J.B. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990, v. 162, p. 968-974.
6. Sandruck J.L., Escobar P., Lurain J., Fishman D. Uterine leiomyosarcoma metastatic to the sphenoid sinus: a case report and review of the literature. *Gyn Oncol* 2004 Feb, v. 92:(2) p. 701-704.
7. Harter P., El-Khalfaoui K., Heitz F., A. du Bois. Operative and Conservative Treatment of Uterine Sarcomas. *Mart* 2014.
8. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных новообразований матки. Дисс. д-ра мед. наук. М., 1998, с. 165.
9. Major F.J., Blessing J.A. Silverberg S.G. et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. *Cancer*. 1993, v. 71, p. 1702-1709.
10. Larson B., Silfversward C., et al. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936-1981. *Acta Oncol.* 1990, v. 29, p. 185-191.
11. Nordal R.R., Kristensen G.B., Kaern J., Stenwig A.E., Pettersen E.O., Trope C.G. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol.* 1995, v. 34, p. 797-802.
12. Pautier P., Genestie C., Rey A., Morice P., Roche B., Lhomme C. et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer (Phila)*. 2000, v. 88 (6), p. 1425-1431.
13. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Дисс. д-ра мед. наук. М., 2000.
14. Park J.Y., Park S.K., Kim D.Y. et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcomas of the uterus. *Ann Surg Oncol* 2011. Nov v. 18 (12): p. 3453-3461.
15. Saiz A.D., Sachdev U., Brodman M.L., Deligdisch L. Metastatic uterine leiomyosarcoma presenting as a primary sarcoma of the parotid gland. *Obstet. Gynecol.* 1998, v. 92, p. 667-668.
16. Leath C.A., Huh W.K., Straughn J.M. Jr., Conner M.G. Uterine leiomyosarcoma metastatic to the thyroid. *Obstet. Gynecol.* 2002, v. 100, p. 1122-1124.
17. Pappa L.L., Zagorianakou N., Kitsiou E., Sintou-Mantela E., Bafa M., Malamnou-Mitsi V. Breast metastasis from uterine leiomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration: a case report. On the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2011. Feb 93:(2).
18. Iwamoto I., Fujino T., Higashi Y., Tsuji T., Nakamura N., Komokata T., Douchi T. Metastasis of uterine leiomyosarcoma to the pancreas. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2005, v. 31 (6), p. 531-534.
19. Martin J.L., Boak J.G. Cardiac metastasis from uterine leiomyosarcoma. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983, v. 2, p. 383-386.
20. O'Brien J.M., Brennan D.D., Taylor D.H., Holloway D.P., Hurson B., O'Keane J.C., Eustace S.J. Skeletal muscle metastasis from uterine leiomyosarcoma. *Skeletal. Radiol.* 2004, v. 33, p. 655-659.

Статья поступила 09.12.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF UTRERUS LEIOMYOSARCOMA METASTASES

Mnatsakanyan I.K., Chekalova M.A., Lasareva N.I., Fedenko A.A.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: leiomyosarcoma uteri, ultrasound, metastases

Material of the research were the results of the survey of 37 patients with uterus leiomyosarcoma (LMS), who were treated and observed at Federal State Scientific Institution «Russian Cancer Research Center them. Blokhin» in the period from 2012 to 2014. Sonographic signs of metastases and recurrent uterus LMS are mostly hypoechogenic – the same as the signs of primary tumor. Echographic diagnostics makes possible to detect the presence of a pathological process, its localization, structure and sizes of tumor, clarify the diagnosis.

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЗОПАНИБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, А.А. Конев, Б.Ю. Бохян, В.А. Горбунова

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, таргетная терапия, пазопаниб

Саркомы мягких тканей относятся к опухолям с высокой васкуляризацией, где ангиогенез играет важную роль в их развитии и метастазировании. Большинство сарком мягких тканей имеют сложный генетический профиль, с несколькими мутациями или абберациями, которые затрудняют возможности лечения ингибиторами киназ. Пазопаниб относится к мультитирозинкиназным ингибиторам ангиогенеза, нацеленный на рецепторы VEGFR-1, -2 и -3 и рецептор PDGFR-A и -B и c-Kit, который может обеспечить длительную стабилизацию и объективные ответы при саркомах.

Цель работы. Оценить эффективность пазопаниба в лечении больных саркомами мягких тканей.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациента с диссеминированными саркомами мягких тканей в возрасте от 19 до 78 лет, получавших одну или более линий химиотерапии. Пазопаниб применялся в дозе 800 мг, внутрь, 1 раз в сут, ежедневно. Оценка эффекта лечения производилась по критериям RECIST 1.1.

Результаты. Эффективность применения пазопаниба оценена у 40 больных: полная ремиссия — не отмечено, частичная ремиссия — у 1 пациента (2,5%), стабилизация процесса — у 30 пациентов (75%), прогрессирование — у 9 пациентов (22,5%). Таким образом, контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) составил 77,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута. Профиль токсичности не отличался от мировых опубликованных данных.

Выводы. На основании данных, полученных в нашем исследовании, можно сделать вывод о высокой эффективности пазопаниба в качестве второй и более линий терапии больных СМТ. В отдельных клинических наблюдениях отмечена эффективность пазопаниба у пациентов с редкими гистологическими подтипами СМТ со слабой чувствительностью к стандартной химиотерапии.

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редкая группа опухолей. В России СМТ составляют 0,7% среди всех злокачественных опухолей. В детском возрасте их частота достигает 6,5%, и они занимают 5-е место среди злокачественных опухолей детского возраста. Различают более 50 гистологических подтипов СМТ, отличающихся по клиническому течению, патогенезу и генетическим особенностям. СМТ могут встречаться в любом возрасте, однако наиболее часто (около 40%) диагностируются у пациентов старше 55 лет. Медиана выживаемости диссеминированных пациентов составляет около 12 мес [1, 2].

Особенности ангиогенеза СМТ

СМТ относятся к опухолям с высокой васкуляризацией, где ангиогенез играет важную

роль в их развитии и метастазировании [3–7]. VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) — один из важнейших промоторов ангиогенеза и антиапоптотических факторов для клеток эндотелия новых сосудов [6–9]. Недостаток кислорода в опухолевой клетке приводит к гипоксии, что в свою очередь активирует факторы ангиогенеза, включая VEGF [8]. VEGF (существует несколько типов: A, B, C, D, E) является лигандом для связывания с рецепторами — VEGFR (существует несколько типов: 1, 2, 3, наиболее важный для ангиогенеза VEGFR-2), которые экспрессируются на клетках кровеносных и лимфатических сосудов. Связывание лиганда VEGF с рецептором VEGFR приводит к его активации и пролиферации эндотелия с формированием новых сосудов в направлении опухоли. Гиперэкспрессия VEGF определяется примерно у 25% пациентов с СМТ [9, 10] и сопряжена с меньшей общей выживаемостью (23 против 52 мес, $p=0,01$), особенно у пациентов с лейомиосаркомой (7,5 против 76 мес, $p=0,03$) [11]. Показано, что при СМТ экспрессия VEGF коррелирует со стадией,

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

степенью злокачественности и плохим прогнозом заболевания [7]. Кроме VEGF, некоторые другие медиаторы ангиогенеза могут оказывать влияние на течение СМТ. Например, гиперэкспрессия PDGF (тромбоцитарный фактор роста) коррелирует со степенью злокачественности опухоли и скоростью клеточной пролиферации [12]. Сигнальный путь VEGF/VEGFR активирован в СМТ в результате различных хромосомных транслокаций, которые приводят к образованию новых белковых структур, и эти белковые соединения выступают в качестве факторов транскрипции для промоторов гена VEGF. HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией) также действует как активатор для гена VEGF. Причинами формирования дефектных сигнальных путей при саркомах главным образом являются мутации генов, кодирующих различные тирозинкиназы, включая мутации в рецепторах PDGFR, c-Kit, VEGFR, а также IGF1-R (инсулиноподобного фактора роста-1). Например, при гастроинтестинальных стромальных опухолях (GISTs), саркоме Юинга, взрывающейся дерматофибросаркоме, синовиальной саркоме и саркоме Капоши имеются мутации, проявляющиеся гиперэкспрессией белка c-Kit и/или гиперстимуляцией PDGFR.

Применения пазопаниба в лечении СМТ

Пазопаниб относится к мультитирозинкиназным ингибиторам ангиогенеза, нацеленный на рецепторы VEGFR-1, -2 и -3 и рецептор PDGFR-A и -B и c-Kit [13]. В клиническом исследовании 1-й фазы 63 пациента с распространенными солидными опухолями принимали пазопаниб в дозе 800 мг ежедневно, включая 9 пациентов с саркомами [14]. У четырех из девяти пациентов отмечалась стабилизация заболевания в течение более чем 6 мес (два пациента с хондросаркомой, один с лейомиосаркомой и один с ГИСТ). В исследование 2-й фазы по оценке эффективности пазопаниба, проводимое EORTC, были включены 142 пациента с умеренными или высокодифференцированными саркомами мягких тканей, которые были разделены на четыре группы в зависимости от гистологического подтипа: липосаркомы, синовиальные, лейомиосаркомы и другие подтипы, включавшие злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, рабдомиосаркомы, сосудистые опухоли, злокачественная солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы и недифференцированные саркомы [9]. Исключались следующие гистологические подтипы: саркомы семейства Юинга, остеосаркомы, эмбриональные рабдомиосаркомы, хондросаркомы, ГИСТ, дерматофибросаркомы протуберанс и воспалительная миофибробластная опухоль. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 12 нед от начала лечения, вторичными конечными точками являлись выживаемость без прогрессирования, частота

ответов, длительность ответов, общая выживаемость (ОВ) и безопасность. ВБП в течение 12 нед отмечалось у 26% больных с липосаркомами, у 49% — с синовиальными саркомами, у 44% — с лейомиосаркомами и у 39% — с другими гистологическими подтипами сарком. Пациенты с липосаркомами были выведены из исследования после промежуточного анализа данных; данные эффективности пазопаниба при липосаркомах не сообщались. За время наблюдения было отмечено 9 частичных ответов (1 пациент с лейомиосаркомой, 5 — с синовиальными саркомами и 3 — с недифференцированными саркомами). Пациент с лейомиосаркомой и четыре из пяти пациентов с синовиальными саркомами показали длительный интервал без прогрессирования (от 14 до 27 мес). У остальных пациентов с частичным ответом прогрессирование болезни отмечалось в интервале от 8 до 17 мес. Было получено увеличение ВБП и ОВ при сравнении с историческим контролем. Таким образом, для нескольких отдельных пациентов пазопаниб позволил получить длительный период стабилизации заболевания и отсрочку прогрессирования, создалось впечатление, что наиболее выраженный эффект был получен у больных с синовиальными саркомами.

Полученные результаты обосновали необходимость проведения мультицентрового международного рандомизированного исследования 3-й фазы (PALETTE) по сравнению эффективности пазопаниба с плацебо при саркомах мягких тканей [15]. В исследование были рандомизированы 369 пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей. К критериям исключения также относились липосаркомы, помимо гистологических подтипов, исключенных в исследовании 2-й фазы. У 43% пациентов морфологический диагноз был лейомиосаркома, у 10% — синовиальная саркома и у 47% — другие подтипы. Пациенты ранее должны были получить по крайней мере одну линию химиотерапии на основе антрациклинов и документально подтвержденное прогрессирование заболевания. Рандомизация проводилась в группы пазопаниба и плацебо в соотношении 2:1, перекреста не допускалось. Медиана ВБП в группе пазопаниба составила 4,6 мес по сравнению с 1,6 мес в группе плацебо (рис. 1), хотя статистически значимого преимущества в ОВ получено не было (12,6 мес в группе пазопаниба против 10,7 мес в группе плацебо) (рис. 2). Частичный ответ наблюдался у 6% пациентов в группе пазопаниба против 0% в группе плацебо. Стабилизация заболевания была достигнута у 67 и 38% пациентов в группах пазопаниба и плацебо соответственно. Эффективность пазопаниба была более чем в два раза выше в сравнении с группой плацебо и составила 73% (6% — частичный ответ и 67% — стабилизация) против 38% (0% объективный ответ и 38% стабилизация) соответственно (рис. 3).

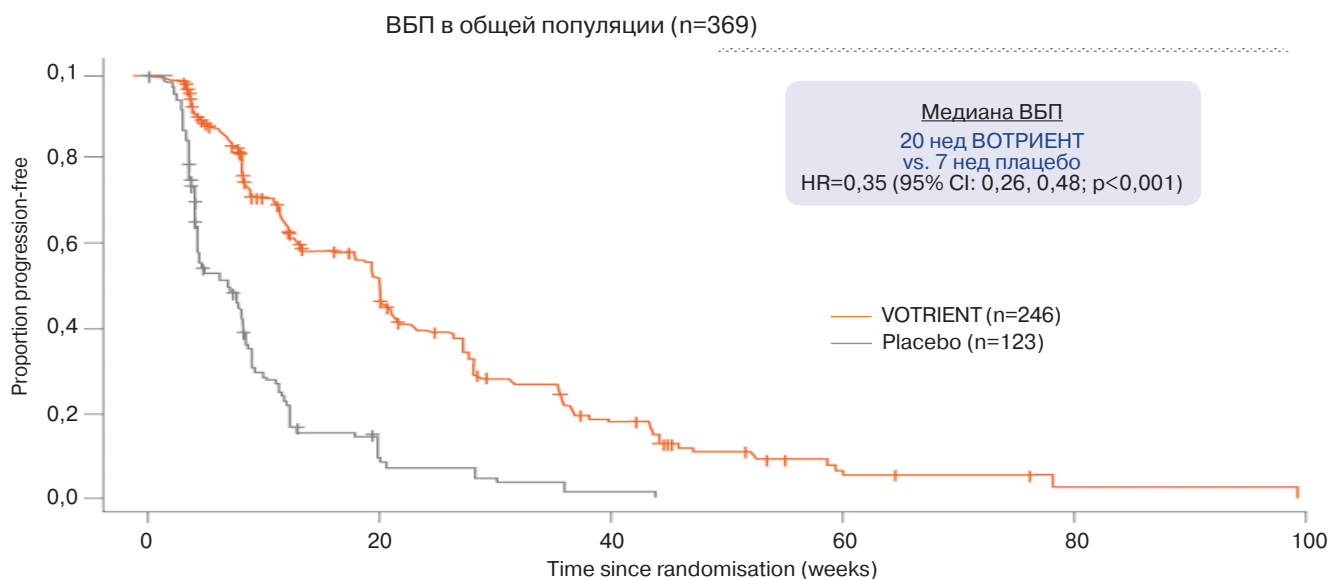


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

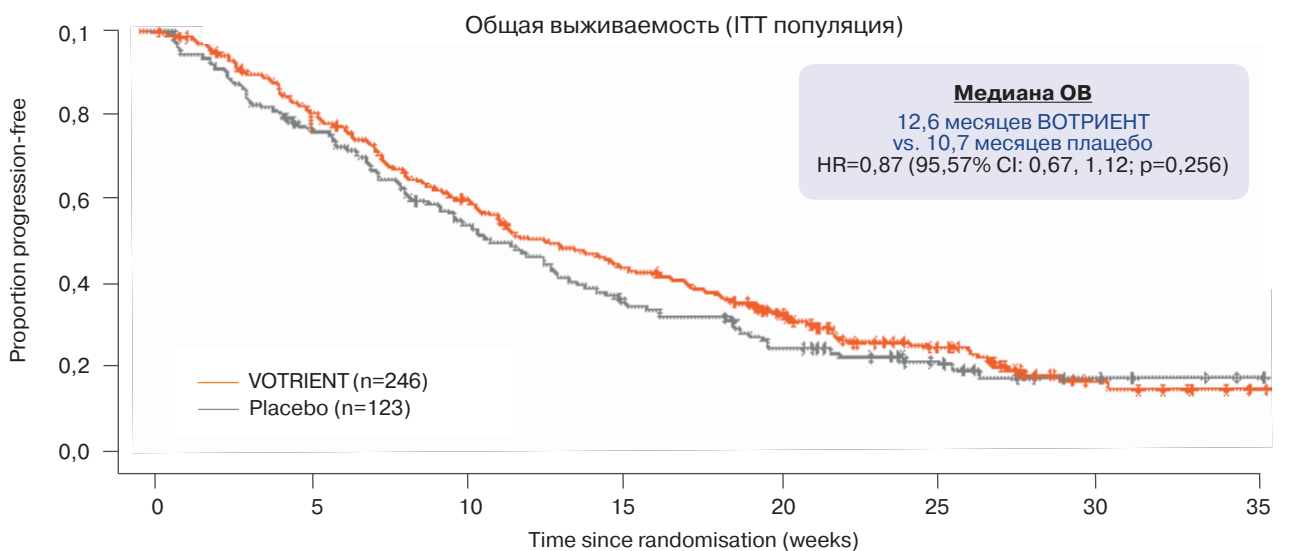


Рис. 2. Общая выживаемость

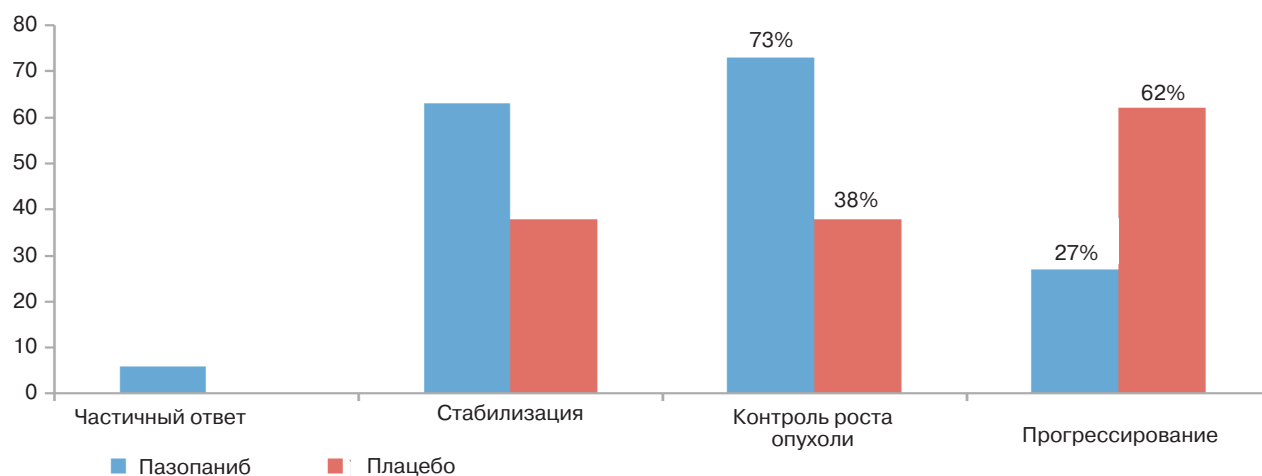


Рис. 3. Объективный ответ на лечение

На фоне лечения пазопанибом отмечались следующие наиболее частые нежелательные явления (НЯ): слабость, диарея, тошнота, снижение веса и гипертензия (табл. 1).

и рвота, ладонно-подошвенный синдром. Наиболее частым лабораторным отклонением на фоне терапии пазопанибом явилось повышение концентрации сывороточных трансаминаз (табл. 2).

Таблица 1. Наиболее частые нежелательные явления

%	Плацебо (n=123)			Пазопаниб (n=239)		
	Все степени	Степень 3	Степень 4	Все степени	Степень 3	Степень 4
Астения	49	5	1	65	13	<1
Диарея	16	1	0	58	5	0
Тошнота	28	2	0	54	3	0
Снижение веса	20	0	0	48	0	0
Гипертензия	7	3	0	41	7	0
Анорексия	20	0	0	40	6	0
Изменение цвета волос	2	0	0	38	0	0
Рвота	11	1	0	33	3	0
Извращение вкуса	4	0	0	27	0	0
Сыпь	11	0	0	18	<1	0
Мукозит	3	0	0	12	1	0

В данном исследовании у пациентов также встречались следующие НЯ: венозная тромбоэмболия, пневмоторакс и снижение фракции выброса левого желудочка. У 2% пациентов из группы плацебо и 5% пациентов из группы пазопаниба встречалась венозная тромбоэмболия. Пневмоторакс определялся у 1% больных в группе плацебо и у 3% – в группе пазопаниба. Снижение фракции выброса левого желудочка определялось у 3 пациентов в группе плацебо и 16 пациентов в группе пазопаниба, из них 3 случая сопровождались наличием соответствующей симптоматики, у восьми пациентов снижение фракции левого желудочка носило обратимый характер, и после отмены терапии показатель нормализовался, что позволило в дальнейшем возобновить терапию.

Основными причинами редукции доз явились гипертензия, слабость, диарея, анорексия, тошнота

Таблица 2. Частота повышения концентрации печеночных ферментов

Показатель	Плацебо (n=123)	Пазопаниб (n=239)
γ-глутамил транспептидаза	11%	13%
Аланинаминотрансфераза	3%	10%
Аспаратаминотрансфераза	2%	8%
Общий билирубин	2%	2%

Согласно опроснику QLQ-C30, показано более значимое влияние диареи, снижения аппетита, слабости и некоторых других показателей на качество жизни больных в группе пазопаниба, но в целом качество жизни пациентов в группах достоверно не различалось (рис. 4).

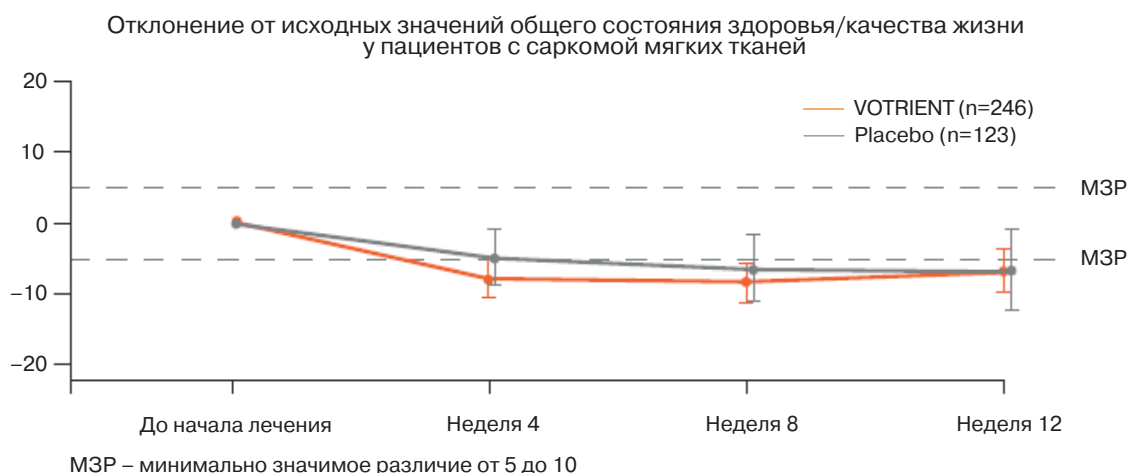


Рис. 4. Качество жизни больных

Положительные результаты данного исследования привели к утверждению FDA в 2012 году пазопаниба для лечения диссеминированных сарком мягких тканей при прогрессировании после одной и более линий химиотерапии.

Результаты исследований II и III фазы предоставили убедительные доказательства, что пазопаниб позволяет получить статистически значимое клиническое преимущество в виде достижения стабилизации заболевания и увеличения выживаемости без прогрессирования, несмотря на отсутствие преимуществ в общей выживаемости [16, 17]. У пациентов в группе плацебо наблюдалось более агрессивное течение заболевания, основанное на непродолжительной ВБП в 1,6 мес, в то время как общая выживаемость в этой группе составила более 10 мес благодаря тому, что пациенты продолжали получать дополнительные методы лечения. Это, вероятно, еще больше ограничило возможность выявления преимущества в общей выживаемости в группе пазопаниба.

В отдельных клинических случаях сообщается об эффективности пазопаниба у пациентов с редкими саркомами: пациент с ангиосаркомой перикарда достиг долгосрочного частичного ответа при лечении пазопанибом после химиотерапии паклитакселом, период стабильного течения заболевания составил

панибом. Во всех случаях гистологический диагноз подтверждался в РОНЦ им. Н.Н. Блохина при биопсии или при пересмотре готовых гистологических препаратов. Пазопаниб применялся в качестве 2-й или более линии терапии в дозе 800 мг, внутрь, 1 раз в сут, ежедневно.

Эффективность применения пазопаниба оценена у 40 больных: полная ремиссия — не отмечена, частичная ремиссия — у 1 пациента (2,5%), стабилизация процесса — у 30 пациентов (75%), прогрессирование — у 9 пациентов (22,5%). Таким образом, контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) составил 77,5%.

В нашем исследовании проходили лечение пациенты с различными гистологическими подтипами сарком мягких тканей: синовиальная саркома — у 6 пациентов; лейомиосаркома — у 13 пациентов; альвеолярная саркома — у 2 пациентов; ангиосаркома — у 2 пациентов; эпителиоидная саркома — у 1 пациента; светлоклеточная саркома — у 3 пациентов; хондросаркома — у 1 пациента; гемангиоперцитомы — у 4 пациентов; злокачественная фиброзная гистиоцитома — у 2 пациентов; злокачественная шваннома — у 5 пациентов; злокачественная фиброзная опухоль — у 2 пациентов; параганглиома — у 1 пациента.

Таблица 3. Оценка эффективности пазопаниба в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Кол-во оцененных больных	ПР	ЧР	СБ	КРО	ПБ
G1	1	—	—	1 (2,5%)	1 (2,5%)	—
G2	6	—	—	4 (10%)	4 (10%)	2 (5%)
G3	18	—	—	14 (35%)	14 (35%)	4 (10%)
Неклассифицируемая	15	—	1 (2,5%)	11 (27,5)	12 (30%)	3 (7,5%)

*Оценены 40 пациентов

более 10 мес [18]. В исследовании 1-й фазы спорадические ответы наблюдались у пациентов с ГИСТ и хондросаркомой, оба гистологических подтипа были исключены из исследований II и III фазы. Доклинические исследования в детской онкологии предполагают потенциальные преимущества от применения пазопаниба при экстраплевральной солитарной фиброзной опухоли, остеосаркомах и рабдомиосаркомах, в то время как эти опухоли также были исключены [19, 20].

Клинические аспекты применения пазопаниба в лечении диссеминированных сарком мягких тканей. Опыт РОНЦ им. Н.Н. Блохина

В Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина за период с ноября 2012 по октябрь 2014 г. 42 пациента с диссеминированными саркомами мягких тканей получили лечение пазо-

Медиана времени до прогрессирования при применении пазопаниба в качестве второй и более линии химиотерапии составила 8,3 мес. Оценены 40 пациентов (рис. 5).

Медиана общей выживаемости не достигнута. Оценены 40 пациентов.

Необходимо отметить эффективность пазопаниба у пациентов с саркомами, слабо чувствительными к стандартной химиотерапии. Два пациента с альвеолярной саркомой принимали пазопаниб в течение 4 и 8 мес со стабилизацией процесса, в настоящее время прием препарата продолжен. Три пациента со светлоклеточной саркомой — у одного пациента отмечалась стабилизация болезни в течение 7 мес, у двух других пациентов — прогрессирование заболевания через 2 мес приема препарата. Один пациент с параганглиомой — стабилизация болезни в течение 9 мес, прием препарата продолжен.

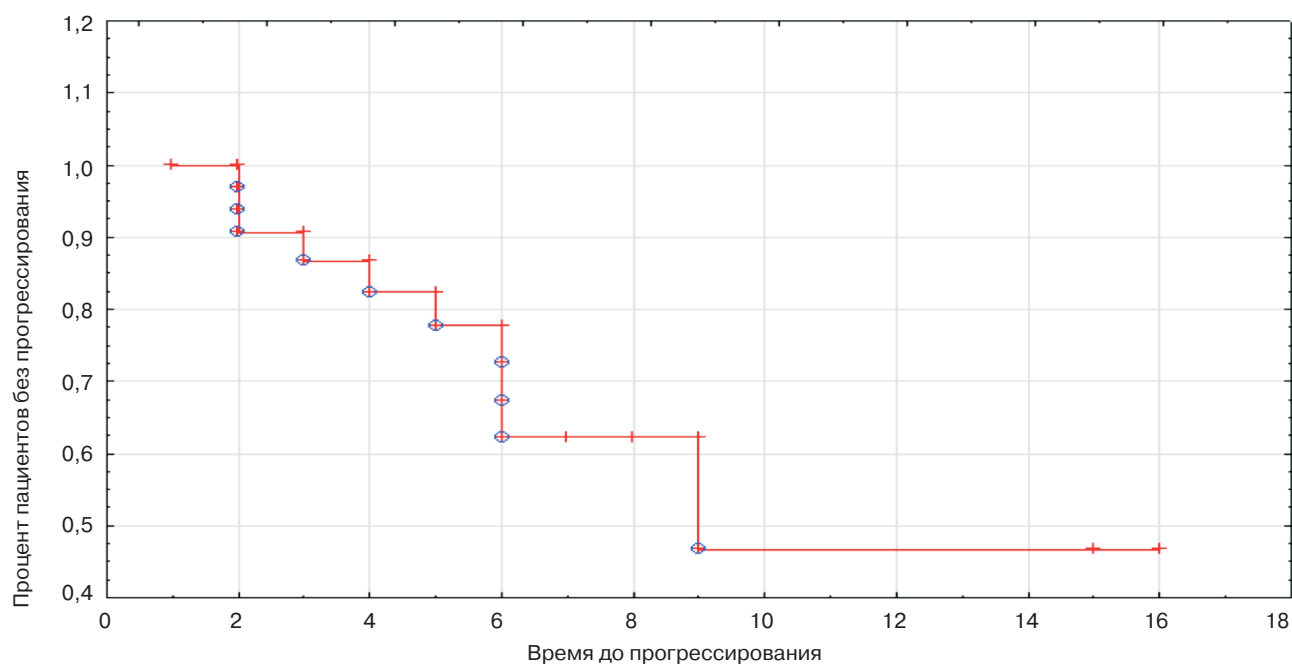


Рис. 5. Медиана времени до прогрессирования при применении пазопаниба в качестве второй и более линии химиотерапии

Пациент Ш. с диагнозом «синовиальная саркома мягких тканей таза с метастатическим поражением легких и костей». Пазопаниб применялся в качестве 3-й линии химиотерапии, в течение 6 мес — SD, в настоящее время прием продолжен (рис. 6, 7).

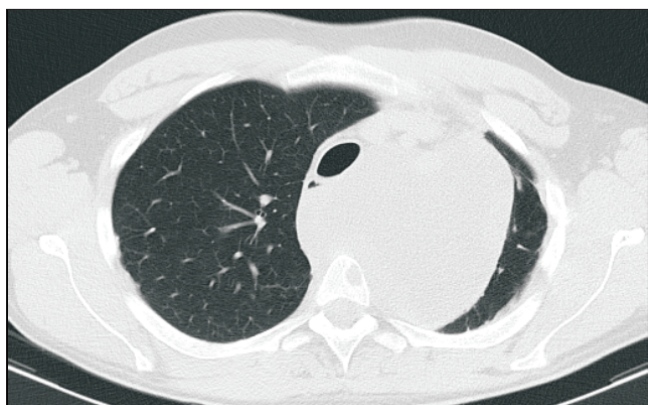


Рис. 6. 16.04.2014



Рис. 7. 23.10.2014

Пациент Я. с диагнозом «гемангиоперицитома забрюшинного пространства с метастатическим поражением легких». Пазопаниб применялся в качестве 4-й линии химиотерапии в течение 16 мес — SD (рис. 8, 9).



Рис. 8. 04.06.2013



Рис. 9. 21.08.2014

Пациент К. с диагнозом «альвеолярная саркома мягких тканей правого бедра с метастатическим поражением легких и костей». Пазопаниб применялся в качестве 1-й линии химиотерапии в течении 8 мес, в настоящее время прием продолжен (рис. 10, 11).

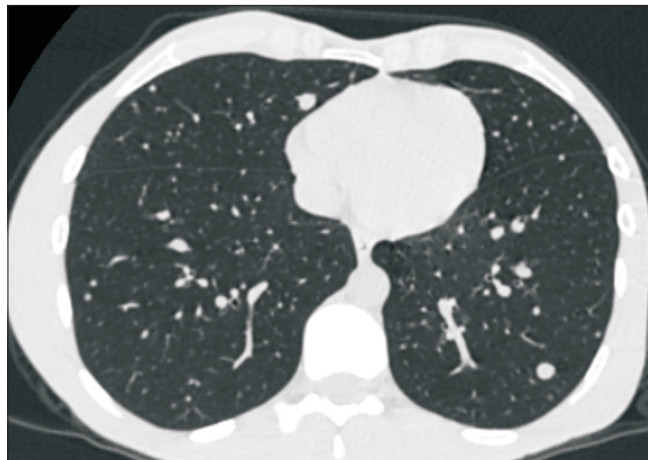


Рис. 10. 24.02.2014

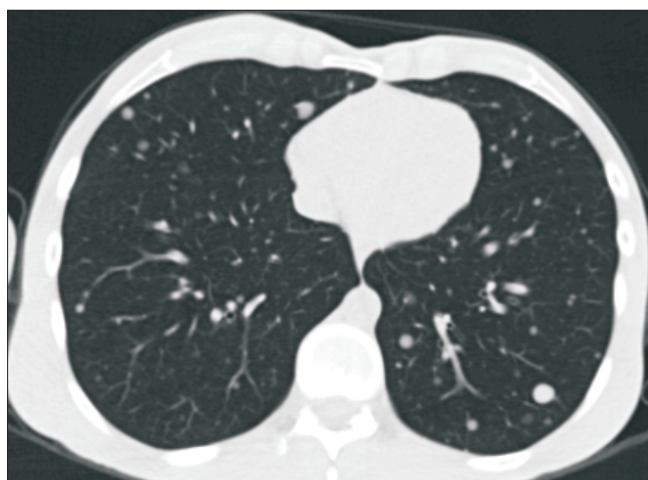


Рис. 11. 14.10.2014

Пациент С. с диагнозом «альвеолярная саркома мягких тканей языка с метастатическим поражением костей». Пазопаниб применялся в качестве 1-й линии химиотерапии, в течении 6 месяцев — MR, в настоящее время прием продолжен (рис. 12, 13).

Нежелательные явления

Токсичность пазопаниба за время нашего исследования не отличалась от данных мировых исследований. Наиболее часто встречались нежелательные явления, такие как гипертензия (20%), диарея (35%), изменение цвета волос (100%).

Редукция дозы до 400 мг отмечалась только у одного пациента и связана с выраженной астенией, снижением веса, анорексией и тошнотой. После редукции пациент продолжал прием препарата еще

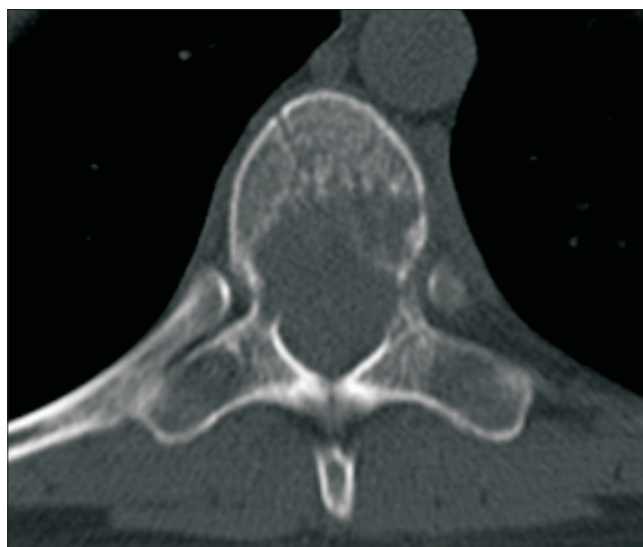


Рис. 12. 10.06.2014

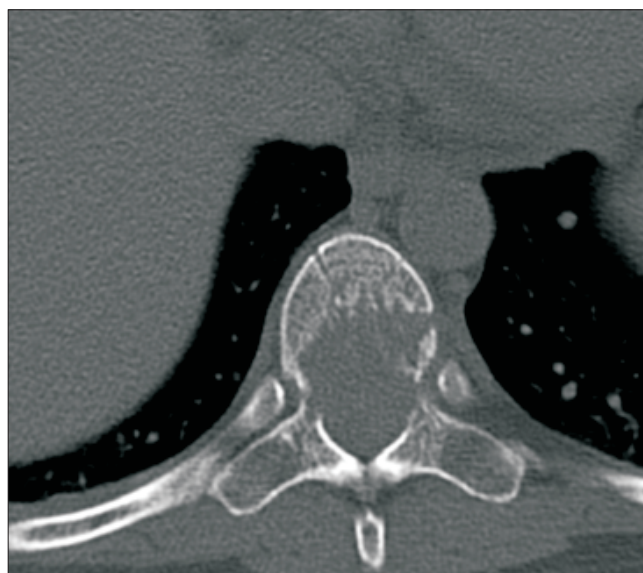


Рис. 13. 22.10.2014

в течение 9 мес, явления токсичности существенно снизились.

Выводы

Химиотерапия, включающая доксорубицин, ифосфамид, гемцитабин с или без/+/– доцетаксела, дакарбазин и трабектедин, по-прежнему является стандартом лечения диссеминированных СМТ [11].

Пазопаниб — первый антиангиогенный препарат, утвержденный для лечения СМТ. Объединив данные двух исследований EORTC, было продемонстрировано, что у 36% (n=124) пациентов с СМТ время до прогрессирования составило ≥ 6 мес и у 34% (n=116) — общая выживаемость составила ≥ 18 мес. У 76 пациентов (22,1%) был зарегистрирован длительный ответ на лечение.

На основании данных, полученных в нашем исследовании, применение пазопаниба возможно как во вторую линию терапии, так и в последующие.

В отдельных клинических случаях отмечалась эффективность пазопаниба у пациентов с редкими гистологическими подтипами СМТ, слабо чувствительными к стандартной химиотерапии.

Перспективным представляется изучение эффективности и безопасности сочетаний препаратов таргетной и цитотоксической терапии. Необходимо продолжить изучение корреляции экспрессии биомаркеров с эффективностью терапии пазопанибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011 (3s).
2. Blay J.Y., van Glabbeke M., Verweij J. et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. Eur. J. Cancer. 2003, v. 39, p. 64-69.
3. Kasper B., Hohenberger P. Pazopanib: a promising new agent in the treatment of soft tissue sarcomas. Future Oncol. 2011, v. 7, p. 1373-1383.
4. Dirix L.Y., Vermeulen P., De Wever I., Van Oosterom A.T. Soft tissue sarcoma in adults. Curr. Opin. Oncol. 1997, v. 9, p. 348-359.
5. Pakosi E., Goussia A.C., Tsekeris G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. Anticancer Res. 2005, v. 25, p. 3591-3596.
6. DuBois S., Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. Cancer. 2007, v. 109 (5), p. 813-819.
7. Hayes A.J., Mostyn-Jones A., Koban M.U. et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. Brit. J. Surg. 2004, v. 91, p. 242-247.
8. Kilvaer T.K., Valkov A., Sorbye S. et al. Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis. PLoS ONE. 2010, v. 5 (12), E15368.
9. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a Phase II study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). J. Clin. Oncol. 2009, v. 27 (19), p. 3126-3132.
10. Casali P.G., Blay J.Y. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2010, v. 21 (suppl. 5), p. V198-V203.
11. Potti A., Ganti A.K., Tendulkar K. et al. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas and the role of overexpression in leiomyosarcoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004, v. 130, p. 52-56.
12. Rini B.I. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. Clin. Cancer Res. 2007, v. 13, p. 1098-1106.
13. Harris P.A., Bolor A., Cheung M. et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino] 2-methylbenzenesulfonamide (pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. J. Med. Chem. 2008, v. 51, p. 4632-4640.
14. Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. et al. Phase I trial of pazopanib (GW786034), an oral multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with advanced cancer: results of safety, pharmacokinetics, and clinical activity. Clin. Cancer Res. 2009, v. 15, p. 4220-4227.
15. Van der Graaf W.T.A., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012, v. 379, p. 1879-1886.
16. Bramwell V. Pazopanib and the treatment palette for soft-tissue sarcoma. Lancet. 2012, v. 379, p. 1854-1856. Commentary on PALETTE study [PubMed: 22595798].
17. Ray-Coquard I., Thomas D. Targeted therapies: pazopanib for soft-tissue sarcoma: a PALETTE of data emerges. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2012, v. 9, p. 431-432. Commentary on PALETTE study. [PubMed: 22751280].
18. Ong P., Greulich S., Schumm J. et al. Favorable course of pericardial angiosarcoma under paclitaxel followed by pazopanib treatment documented by cardiovascular magnetic resonance imaging. Circulation. 2012, v. 126, p. 279-281.
19. Keir S., Morton C., Wu J. et al. Initial testing of the multitargeted kinase inhibitor pazopanib by the Pediatric Preclinical Testing Program. Pediatr. Blood Cancer. 2012, v. 59, p. 586-588. This is initial preclinical evidence of activity of pazopanib in childhood sarcomas [PubMed: 22190407].
20. D'Adamo D.R., Anderson S.E., Albritton K. et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. J. Clin. Oncol. 2005, v. 23, p. 7135-7142.

Статья поступила 19.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым, Э.Р. Мусаевым

FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF PAZOPANIB IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Fedenko A.A., Konev A.A., Bokhyan B.U., Gorbunova V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma, targeted therapy, pazopanib

Sarcomas include soft tissue to tumors with high vascularization where angiogenesis plays an important role in their development and metastasis. Most soft tissue sarcomas have a complex genetic profile with multiple mutations or aberrations, which make it difficult for the treatment with kinase inhibitors. Pazopanib – multityrosine kinase inhibitor of angiogenesis, targeted to receptors VEGFR-1, -2 and -3, and receptor and PDGFR-A and -B, c-Kit, which can provide long-term stabilization and objective responses in sarcomas.

Objective. Aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of pazopanib in treatment of patients with soft tissue sarcomas.

Materials and Methods. 42 patients with metastatic soft tissue sarcomas in age from 19 till 78 years old after one or more lines of chemotherapy were enrolled in the study. Pazopanib was used in a dose of 800 mg PO daily.

Results. Efficacy of pazopanib was evaluated in 40 patients: CR – none, PR – in 1 patient (2.5%), SD – in 30 patients (75%), PD – in 9 patients (22.5%). Thus, control of tumor growth (complete remission, partial remission, stabilization) was achieved in 77.5%. The median time to progression was 8.3 months. The median overall survival has not been reached. Toxicity was mild and durable and almost the same as were reported in previous worldwide studies.

Conclusions. Based on the data obtained in this study pazopanib can be used as the second or more line of therapy. In some clinical cases efficacy of pazopanib was reported in patients with rare chemoresistant subtypes of STS.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ДОСТУП В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОГЕННЫМИ ЗАБРЮШИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, РАСПРОСТРАНЯЮЩИМИСЯ В КРЕСТЦОВЫЙ КАНАЛ

Э.Р. Мусаев, М.М. Давыдов, И.Г. Комаров, Е.А. Сушенцов, Д.И. Сафронов, Р.А. Сетдинов
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: пресакральные нейрогенные опухоли, крестцовый канал, комбинированный доступ

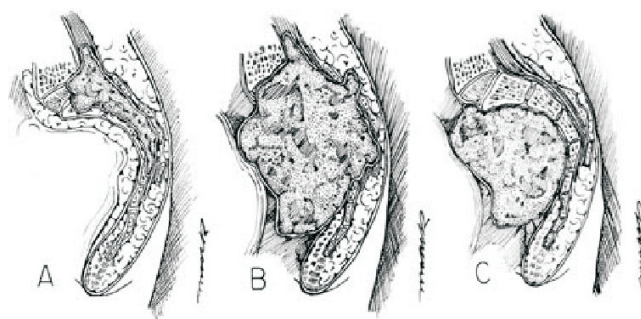
Нейрогенные забрюшинные опухоли с распространением в крестцовый канал встречаются редко, однако представляют значительные сложности для лечения, поскольку часто достигают больших размеров в момент обращения пациентов в специализированные учреждения и требуют комбинированного оперативного доступа. В наше исследование включены 20 больных с данной патологией, оперированных комбинированным доступом. Предложенные методики позволяют достичь хороших отдаленных результатов, а лапароскопическое удаление переднего компонента опухоли значительно снижает травматичность вмешательства.

Введение

Нейрогенные опухоли составляют небольшую группу опухолей, поражающих крестец [1]. При этом они часто достигают больших размеров, прежде чем появляются клинические симптомы, и редко определяются на ранней стадии [3]. Гистологически большинство опухолей являются шванномами или злокачественными опухолями из периферических нервов различной степени дифференцировки. Оперативное вмешательство является методом выбора для данной группы больных. Однако в связи с большими размерами опухоли, распространением опухоли в крестцовый канал, деструкцией крестца хирургическое лечение требует дифференцированного подхода в плане выбора оптимального доступа и участия команды, включающей в зависимости от характера и направления роста опухоли нейрохирурга, ортопеда, абдоминального и пластического хирургов.

В 2003 г. Р. Klimo и соавт. [3] предложили классификацию распространения нейрогенных опухолей крестца в зависимости от направления роста опухоли.

А. Тип I — опухоль располагается внутри крестца, распространяется вдоль позвоночного канала.



В. Тип II — опухоль разрушает переднюю и заднюю пластинки крестца.

С. Тип III — опухоль располагается в пресакральном пространстве без деструкции крестца, иногда наблюдается узурация передней пластинки ввиду длительного сдавления опухолью.

При типе I можно использовать только задний доступ, при типе III — только передний, при типе II в большинстве случаев необходим комбинированный переднезадний доступ.

Материалы и методы

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина 20 больным нейрогенными опухолями с распространением в крестцовый канал выполнены оперативные вмешательства комбинированным доступом. У всех больных наблюдался тип II по Klimo.

Адрес для корреспонденции

Мусаев Э.Р.
E-mail: mer71@mail.ru

Наблюдались 16 женщин и 4 мужчин в возрасте от 21 до 69 лет.

Гистологически у 13 больных определялись доброкачественные опухоли (11 шванном, 2 нейрофибромы), у 7 больных определялись злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, причем у 5 из них наблюдались опухоли G1, у 2 больных — G3 (у обоих опухоль развилась на фоне болезни Реклингхаузена).

Наиболее частым клиническим симптомом была боль в пояснице или радикулярная боль с иррадиацией в нижние конечности в зависимости от вовлечения крестцовых корешков. Нарушения чувствительности наблюдались в виде парестезий или дизестезий. Кроме того, у некоторых больных отмечались гипотрофия мышц голени, equinus стопы, нарушения функции тазовых органов. Необходимо отметить, что многие пациенты длительно получали лечение по поводу неонкологических заболеваний (радикулит, ишалгия, межпозвоночная грыжа, остеохондроз и т. д.).

Всем пациентам выполнялись КТ- и МРТ-исследования для определения степени деструкции крестца и распространенности опухоли в позвоночном канале и вне пределов крестца, вовлечения мышц и внутренних органов, взаимосвязи с магистральными сосудами. По данным радиологических обследований, у большинства пациентов опухоль распространялась в полость таза через крестцовые отверстия.

Оперативное вмешательство состояло из 2 этапов. На первом этапе выполнялся задний доступ в положении больного на животе. В зависимости от распространения опухоли производилась ламинэктомия или гемиламинэктомия крестца на соответствующем уровне. После этого производилась декомпрессия элементов конского хвоста с удалением опухоли, располагающейся внутри крестцового канала, выделялись и перевязывались крестцовые корешки, вовлеченные в опухолевый процесс. Далее опухоль выделялась до крестцового отверстия, через которое она проникала в полость таза. В случаях, когда передняя пластинка крестца была не изменена, крестцовое отверстие расширяли кусачками для более легкого удаления опухоли единым блоком из полости таза. При доброкачественных опухолях интраканальная часть опухоли удалялась задним доступом. После этого рана ушивалась, и больного укладывали на спину.

Передний этап был выполнен лапароскопически 11 больным, лапаротомным доступом — 9 больным. Показанием к лапароскопическому доступу являлись размеры опухоли не более 8 см.

Клинический пример № 1

Пациентка П., 22 года, обратилась с жалобами на боли в пояснице, которые появились около 10 лет назад. При родах отмечает усиление болей. При



Рис. 1 (а–в). Магнитно-резонансная томография. Опухоль исходит из S1 корешка справа

обследовании выявлена пресакральная опухоль. Пациентка направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Первым этапом в положении пациентки произведен разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки и фасции в проекции остистых отростков L4–S3. На уровне S1–S2 выполнена гемиламинэктомия справа. Визуализированы S1 и S2 корешок справа. На уровне S1 справа костная ткань крестца порозна. Вскрыта передняя пластинка крестца, визуализирована опухоль, тесно прилежащая к крестцу. При ревизии выявлено, что корешок S1 справа вовлечен в опухолевый процесс (рис. 2). Корешок мобилизован, перевязан и пересечен. Опухоль частично мобилизована из заднего доступа. Рана послойно зашита с оставлением одного силиконового дренажа.

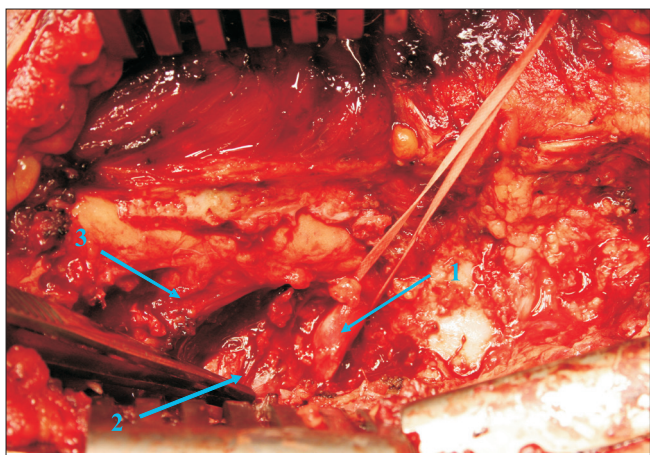


Рис. 2. Вид операционной раны, задний доступ. Выполнена гемиламинэктомия крестца. 1 — корешок S1; 2 — опухоль; 3 — корешок S2

Вторым этапом пациентка перевернута на спину. Операционное поле обработано дважды йодно-спиртовым раствором. Разрез кожи 1 см под пупком. Пневмоперитонеум иголкой Вериша. В брюшную полость введен порт 10 мм и лапароскоп. Также установлены дополнительные порты в подвздошных областях диаметром 10 мм. Визуализирована матка с придатками, прилежащая к опухоли. Вскрыта тазовая брюшина. Выявлен опухолевый узел, плотно прилежащий к крестцу. Визуализированы подвздошные сосуды и мочеточник справа. Перевязаны внутренние подвздошные артерия и вена справа. Опухолевый узел мобилизован от крестца и помещен в введенный через порт резервуар. Выполнен контроль гемостаза ложа удаленной опухоли. Удален порт в левой подвздошной области, разрез продлен до 3 см, через который была удалена опухоль в резервуаре из брюшной полости. В ложе удаленной опухоли уложен силиконовый дренаж.

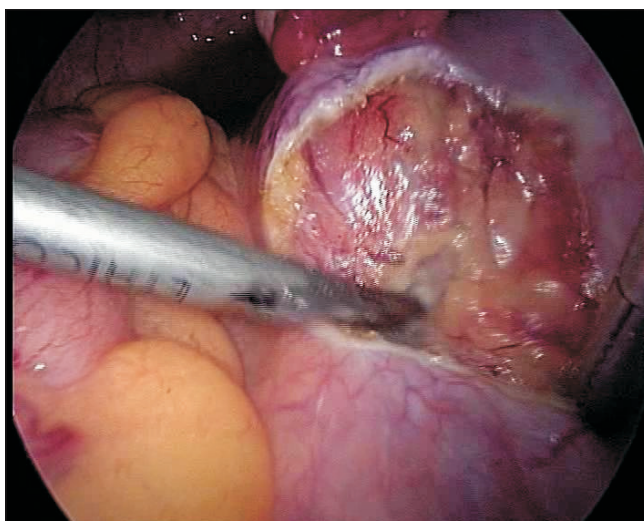


Рис. 3. Вскрыта тазовая брюшина

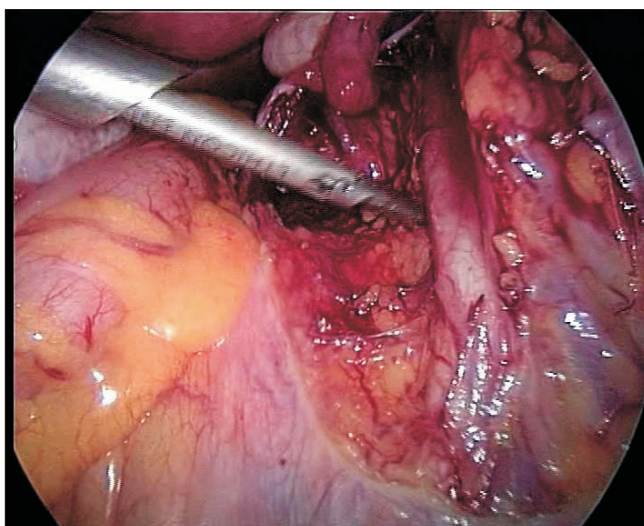


Рис. 4. Визуализированы подвздошные сосуды справа

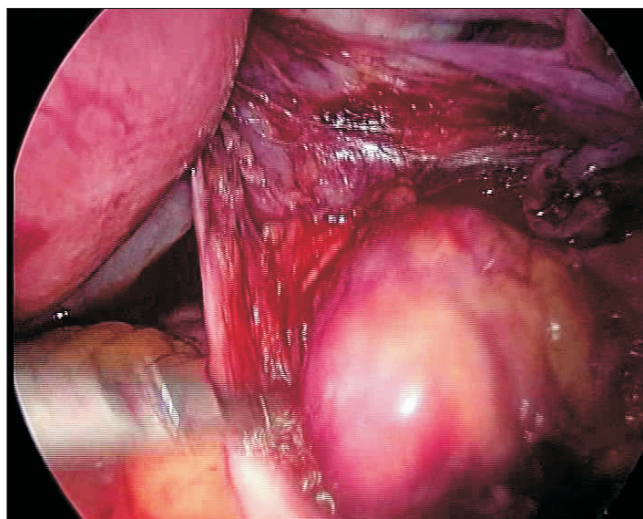


Рис. 5. Опухоль мобилизована

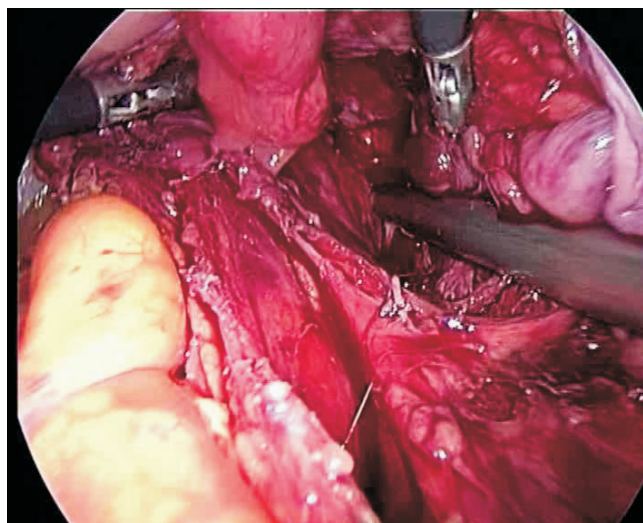


Рис. 6. Ложе удаленной опухоли. Выполнен гемостаз

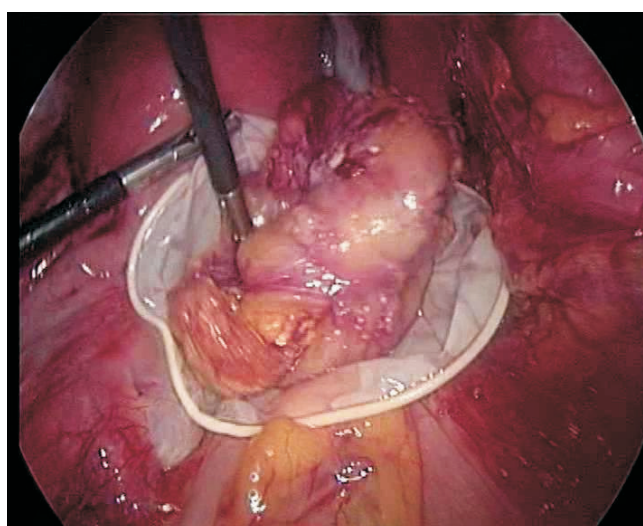


Рис. 7. Опухоль помещена в контейнер

Гистологическое заключение — нейрофиброма.
Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. Больная выписана на 5-е сут. Признаков рецидива не отмечается в течение 6 лет после оперативного вмешательства.

Клинический пример № 2

Больной Ф., 23 года, поступил с жалобами на сильные боли в пояснице с иррадиацией в нижние конечности.

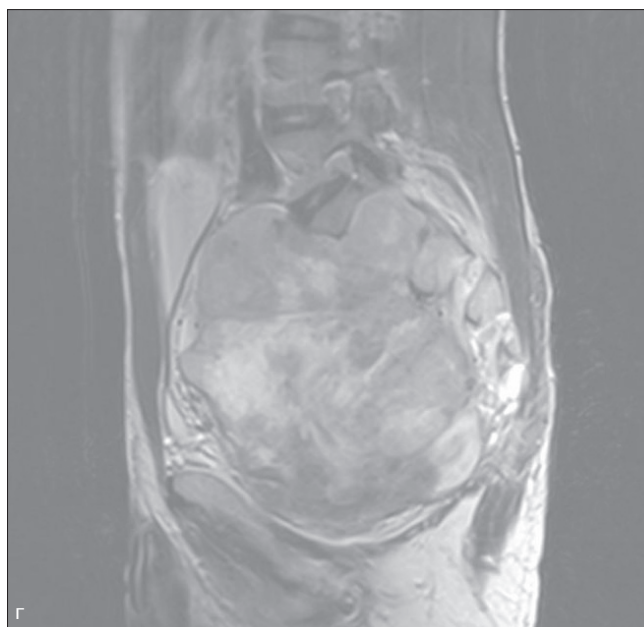
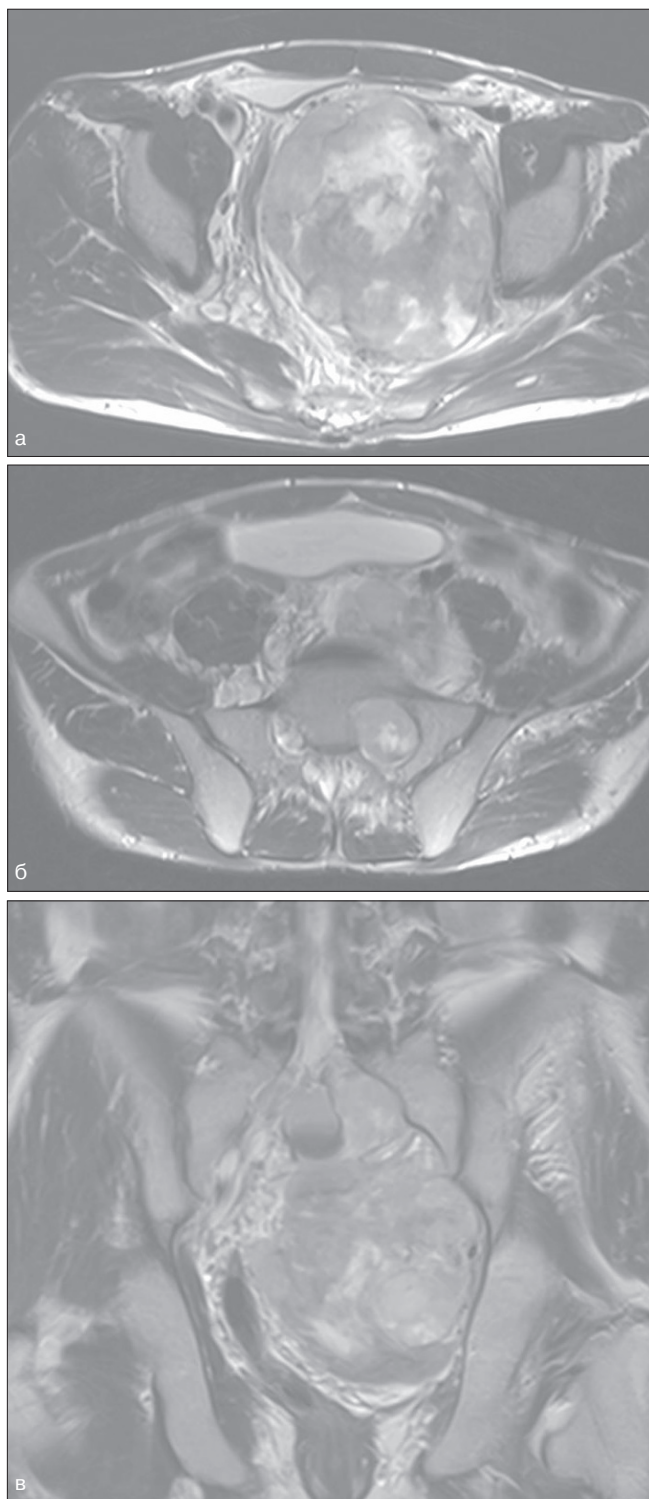


Рис. 8 (а–г). МРТ таза

На МРТ видна массивная опухоль, исходящая из S1 корешка слева, распространяющаяся в крестцовый канал и выходящая в полость малого таза. При биопсии опухоли гистологически — злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (G1).

На первом этапе выполнена гемиламинэктомия крестца слева, выделение опухоли, перевязка вовлеченного в опухоль корешка (рис. 9). Рана послойно ушита с оставлением дренажа.

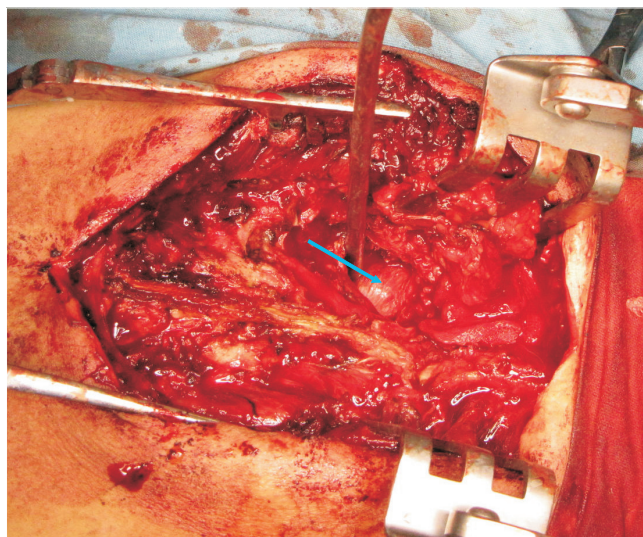


Рис. 9. Гемиламинэктомия крестца. Выделен корешок, вовлеченный в опухолевый процесс

Далее больной перевернут на спину, выполнена лапаротомия. При ревизии выявлена массивная опухоль, плотно прилежащая к крестцу, распространяющаяся от промоториума вниз, больше

слева до запирающей ямки. Выделены и взяты на держалки подвздошные артерии и вены с обеих сторон, визуализированы и прослежены мочеточники. Прямая кишка мобилизована от передней поверхности опухоли. Перевязаны и пересечены левые внутренние подвздошные артерия и вена, а также многочисленные патологические опухолевые сосуды. Далее тупым и острым путем опухоль отделена от передней поверхности крестца и удалена единым блоком с интраканальным компонентом.

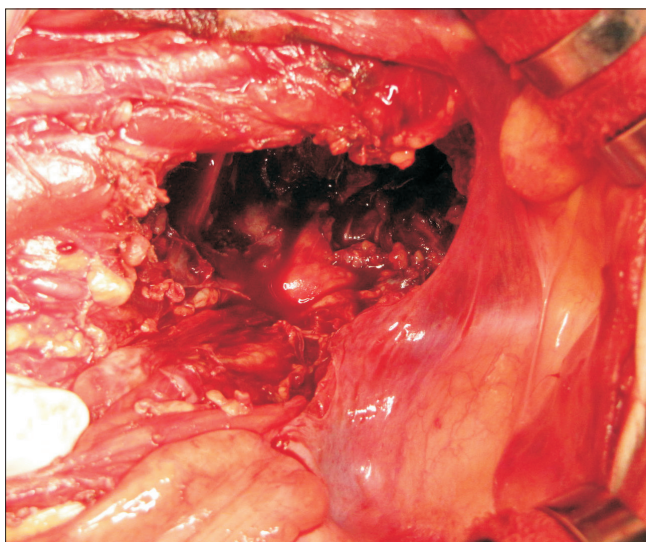


Рис. 10. Вид раны после удаления опухоли

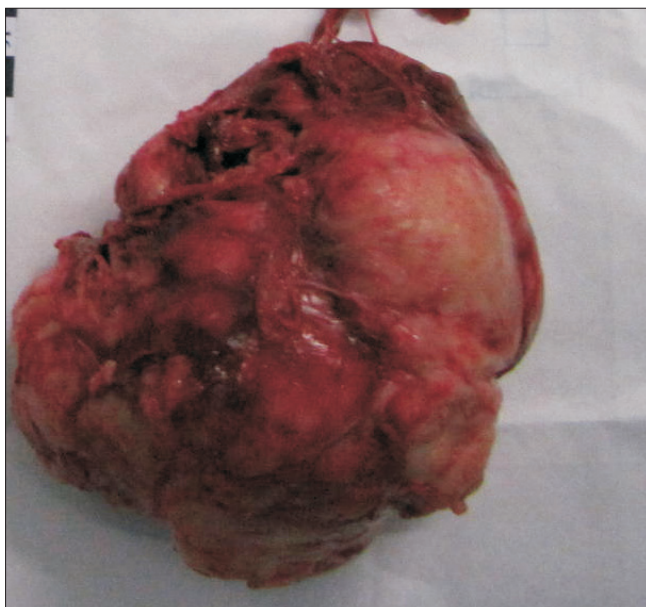


Рис. 11. Макропрепарат

После удаления опухоли возникло кровотечение из ложа удаленной опухоли и крестцовых венозных сплетений, которое было остановлено путем электрокоагуляции, прошивания и использования гемостатических средств. Рана ушита с оставлением

дренажа. Пациент выписан на 18-е сут. Признаков прогрессирования не выявлено в течение 4 лет.

Результаты

Все пациенты прослежены в сроки от 18 до 86 мес. 18 больных живы без признаков рецидивов и метастазов. Двое больных умерли от прогрессирования основного заболевания — через 15 и 19 мес. У одного пациента выявлены рецидив и множественные метастазы через 7 мес после оперативного вмешательства, у второго пациента выявлены множественные метастазы через 9 мес после оперативного вмешательства. У обоих пациентов наблюдались опухоли G3, которые развились на фоне нейрофиброматоза.

Для заднего доступа были характерны следующие осложнения — ликворрея (4 больных), краевой некроз раны (4 больных), глубокая инфекция (1 больной). Все осложнения купированы консервативно.

Из 11 пациентов, оперированных лапароскопически, у 1 больного после удаления опухоли возникло кровотечение, что потребовало конверсии в открытый доступ. У остальных пациентов осложнений не наблюдалось.

У пациентов, оперированных лапаротомным доступом, наблюдалось большее количество осложнений, что, вероятно, связано со значительными размерами внутритазового компонента опухоли. Наиболее частым осложнением было массивное кровотечение (5 из 9 больных). У 2 пациентов кровотечение было остановлено тугой тампонадой марлевыми салфетками, которые были удалены через 48 и 72 ч.

Заключение

Забрюшинные нейрогенные опухоли с распространением в позвоночный канал, относящиеся к типу II по классификации Klimo, составляют небольшую группу среди опухолей крестца. Однако часто этим пациентам либо выполняют только абдоминальный этап в общехирургических стационарах, либо удаляют только интраканальный компонент опухоли в отделениях нейрохирургии. Методом выбора у данной категории больных является тотальное удаление опухоли комбинированным доступом [4]. Результаты нашего исследования показывают, что удаление опухолей комбинированным доступом позволяет достигнуть хорошего результата — 18 из 20 пациентов живы без признаков прогрессирования болезни. Однако оба больных со злокачественными опухолями, развившимися на фоне нейрофиброматоза, умерли от прогрессирования в короткие сроки после оперативного вмешательства. Неблагоприятный прогноз у больных злокачественными опухолями данной локализации на фоне нейрофиброматоза отмечают и другие авторы [4, 5]. Выживаемость у

данной группы пациентов не превышает 25 мес, несмотря на проведение различных вариантов химиотерапии [2, 6].

Лечение пациентов с забрюшинными нейрогенными опухолями с распространением в крестцовый канал носит мультидисциплинарный характер и должно осуществляться в специализированных центрах. Лапароскопическое удаление переднего компонента опухоли значительно снижает травматичность вмешательства, улучшает косметический результат и уменьшает сроки госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acciari N., Staffa G., Poppi M. Giant sacral schwannoma: removal by anterior, transabdominal approach. Br. J. Neurosurg. 1996, v. 10, p. 489-492.

2. De Cou J., Rao B., Parham D., Lobe T., Bowman L., Pappo A., Fontanesi J. Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Ann. Surg. Oncol. 1995, v. 2, p. 524-529.
3. Klimo P., Ganesh R., Richard H., Schmidt M., Schmidt H. Nerve sheath tumors involving the sacrum case report and classification scheme. Neurosurg. Focus. 2003, 15.
4. Lin J., Lu C., Tsai T., Ma H. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) Involving the Sacrum. J. Med. Sci. 2007, v. 27 (4), p. 179-184.
5. Stark A., Buhl R., Hugo H., Mehdorn H. Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. Acta Neurochir. (Wien) 2001, v. 143, p. 357-363.
6. Vege D., Chinoy R., Ganesh B., Parikh D. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: a clinicopathological study. J. Surg. Oncol. 1994, v. 55, p. 100-103.

Статья поступила 12.12.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

COMBINED APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEROGENIC RETROPERITONEAL TUMORS WITH SACRAL CANAL INVASION

Musaev I.R., Davidov M.M., Komarov I.G., Sushencov E.A., Safronov D.I., Setdikov R.A.

N.N Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: presacral nerogenic tumors, sacral canal, combined approach

Nerve sheath tumors that involve the sacral canal are rare because of delayed presentation and are required combined posterior and anterior approach. 20 patients with presacral neurogenic tumors with involving the sacral canal were operated by combined approach. The offered techniques allow to achieve good oncological outcome; laparoscopic removal of anterior part of tumor improves functional results.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИОМАВИРУСА КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С КАРЦИНОМОЙ МЕРКЕЛЯ

К.В. Орлова, В.В. Делекторская, М.Г. Якубовская, Я.В. Вишневская, Т.Т. Кондратьева, Н.Ф. Орел, Л.В. Демидов

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: карцинома Меркеля, нейроэндокринный рак кожи, полиомавирус, рак из клеток Меркеля, МСРyV
Карцинома Меркеля — редкая и часто агрессивная нейроэндокринная опухоль кожи, которая часто ассоциирована с полиомавирусом клеток Меркеля. Однако распространенность МСРyV и его влияние на прогноз до конца не изучены. Целью данного исследования явилось изучить распространенность полиомавируса клеток Меркеля и определить его клиническое значение среди популяции пациентов с карциномой Меркеля в России.

Карцинома Меркеля (КМ) по классификации ВВОЗ — это редкая злокачественная первичная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой. Согласно современным эпидемиологическим данным, в США и некоторых странах Европейского союза заболеваемость КМ продолжает увеличиваться. Заболеваемость КМ, по данным Национального института рака США, составляет 0,6 случая на 100 000 в 2006 г. (0,15 случая на 100 000 в 1986 г.) с преобладанием мужчин (около 60%, по данным базы SEER) (рис. 1). Ежегодно в США регистрируется порядка 1500 новых случаев КМ [1].

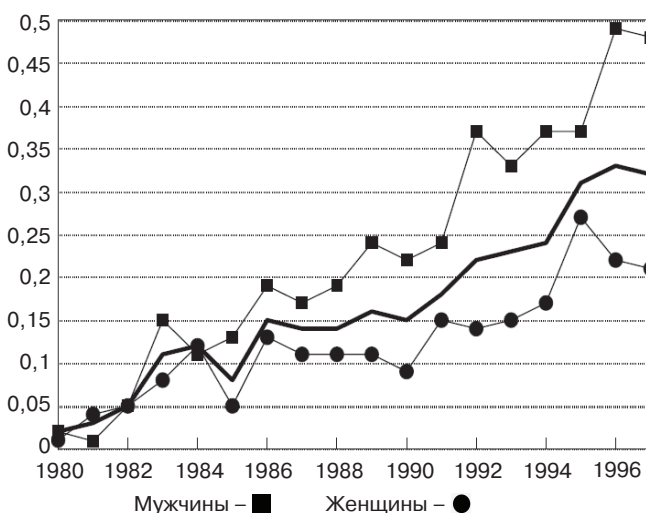


Рис. 1. Заболеваемость карциномой Меркеля по годам в США

Адрес для корреспонденции

Орлова К.В.

E-mail: krisman03@gmail.com

Для стран Европейского союза также существуют эпидемиологические данные; так, для Финляндии стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости КМ на 100 000 населения увеличился с 0,17 в 1993–1997 гг. до 0,35 в 2003–2007 гг. Смертность от КМ, по данным разных авторов, варьирует от 33 до 46%. Эпидемиологических данных для России на сегодняшний день нет.

Существует несколько известных факторов риска развития КМ, что, вероятно, продолжает оказывать влияние на рост заболеваемости.

Возраст старше 65 лет (рис. 2). Средний возраст большинства (71,6%) пациентов на момент постановки диагноза составляет 69–70 лет [2], при этом наблюдается 5–10-кратное увеличение заболеваемости среди пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами, возраст которых менее 60 лет.

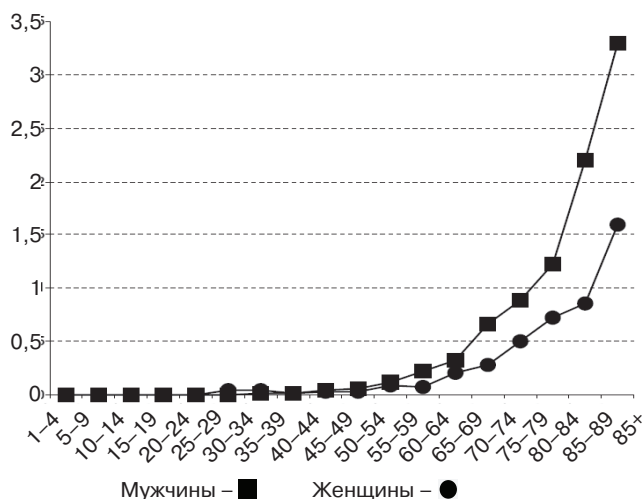


Рис. 2. Заболеваемость карциномой Меркеля в зависимости от возраста (Agelli и Clegg, 2003)

Воздействие солнца. Солнечный свет и длительное воздействие УФ связаны с увеличением риска развития КМ. Это еще подтверждает и тот факт, что КМ наиболее часто располагается на подверженных солнцу участках кожи (голова и шея, конечности).

Состояние иммуносупрессии. Наблюдается 2,3-кратное увеличение риска развития КМ среди пациентов, страдающих СПИД; ~5-кратное увеличение среди пациентов после трансплантации органа; 15,7-кратное увеличение риска развития карциномы Меркеля у пациентов с В-клеточными неоплазиями; чаще встречается у пациентов после трансплантации органа и с ВИЧ-инфекцией (12/100 000/год) и возраст их значительно моложе (около 50% <50 лет). Пациенты, которые получают лечение метоксаленом и PUVA по поводу псориаза, имеют 100-кратное увеличение риска заболеть КМ [3]. Интересно, что описано несколько клинических случаев спонтанной регрессии КМ после нормализации иммунной системы [4, 5]. Также в литературе описаны случаи спонтанной регрессии опухоли, которые чаще встречаются среди лиц женского пола.

Патогенез КМ полностью еще не изучен, но в настоящее время в литературе все чаще появляются работы, посвященные этой проблеме.

В январе 2008 г. Н. Feng и соавторы представили доказательства о возможном вирусном онкогенезе. Они исследовали образцы опухоли КМ и обнаружили новый полиомавирус, который был назван полиомавирусом клеток Меркеля (MCPyV или MCPyV). С открытием мышинного полиомавируса L. Gross в 1953 г. предполагалось, что полиомавирусы вызывают развитие рака у человека [6]. Хотя полиомавирусы могли вызывать развитие опухоли у животных, это еще не говорило о том, что они участвуют в канцерогенезе опухолей человека. Полиомавирусы часто вызывают латентные инфекции без манифестации болезни, но, например, на фоне иммуносупрессии могут вызывать развитие опухоли. На моделях животных возникновению опухоли обычно предшествует интеграция ДНК полиомавируса в геном клетки хозяина. Интересно, что Н. Feng и соавторы при изучении образцов КМ обнаружили слияние между Т-антигеном ранее не описанного вируса человека и протеиновой тирозинфосфатазой, рецепторный тип G. Дальнейшее исследование привело к идентификации и анализу последовательности 5387 пар оснований генома ранее неизвестного полиомавируса, который авторы работы назвали полиомавирусом клеток Меркеля. MCPyV последовательности были обнаружены у 8 из 10 (80%) образцов КМ, но только у 5 из 59 (8%) контрольных образцов из различных участков тела и у 4 из 25 (16%) контрольных образцов кожи.

Авторы описали, что в 6 из 8 MCPyV-положительных образцов КМ вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли [7]. Таким образом, авторы

делают вывод о том, что MCPyV может быть фактором в патогенезе КМ.

Изучение MCPyV представляет особый интерес: каким образом эта обычная инфекция приводит к появлению достаточно редких опухолей, ассоциированных с солнечным воздействием? Первичным процессом в MCPyV-индуцированном канцерогенезе является потеря иммунологического надзора. Карцинома Меркеля развивается в основном у пожилых людей и лиц со сниженным иммунитетом [8].

Геном MCPyV состоит из раннего и позднего регионов. Ранний регион представлен регионами большого Т-антигена (LT) и малого Т-антигена, которые кодируют белки, необходимые для репликации вируса. Поздний регион кодирует вирусные белки (VPS), ответственные за сборку капсида. LT-антиген содержит 3 разных домена: сайт связывания для белка ретинобластомы (опухолевый супрессор), сайт связывания белков теплового шока и хеликазного домена.

Цель работы: изучить распространенность полиомавируса клеток Меркеля и определить его клиническое значение среди популяции пациентов с карциномой Меркеля в России.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом «карцинома Меркеля». Морфологическое исследование материала проводилось в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кожи ВОЗ. Изучение MCPyV проводилось двумя методиками:

1) иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием моноклонального антитела против MCPyV Large T-ag, клон CM2B4, фирма «Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA»;

2) молекулярно-генетическое исследование — определение наличия ДНК полиомавируса клеток Меркеля в опухоли по фрагменту 3-го экзона большого Т-антигена (LT3), по фрагменту ДНК 1-го экзона большого Т-антигена (LT1), по фрагменту ДНК вирусного капсида (VP1).

Методы ИГХ оценки экспрессии MCPyV. При проведении оценки учитывалось только ядерное окрашивание. Цитоплазматическая экспрессия маркера не принималась во внимание. Экспрессия считалась позитивной при выявлении окрашенных ядер опухолевых клеток различной интенсивности и оценивалась с учетом количества антиген-позитивных клеток.

Позитивная иммунореактивность оценивалась от 1 до 3 баллов:

Критерии оценки иммунореактивности

1. Только ядерное окрашивание.
2. Процент окрашенных ядер клеток опухоли.
3. Интенсивность окрашивания.
4. Тип окрашивания ядер: равномерно диффузный или гетерогенный.

Система оценки ядерной экспрессии вируса представлена в табл. 1.

Таблица 1. Система оценки экспрессии МСРyV LT

Балл	Интенсивность и процент окрашенных ядер опухолевых клеток
0	Нет окрашенных ядер, полностью негативность реакции
1+	Окрашивание ядер <30% опухолевых клеток, низкая интенсивность, гетерогенная реакция
2+	Окрашивание ядер 30–75% опухолевых клеток, умеренная интенсивность, диффузная или гетерогенная реакция
3+	Окрашивание ядер большинства (>75%) опухолевых клеток, высокая интенсивность, диффузная позитивность

При дальнейшем анализе уровень позитивной иммунореактивности к МСРyV LT рассматривали в зависимости от полученного балла как высокий (3+), умеренный (2+) и низкий (1+).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Реакция проводилась в тонкостенных пробирках для ПЦР на амплификаторе «Терцик 1» (НПФ ДНК-Технология, Россия) и MJ Mini (BioRad, США). В качестве отрицательного контроля использовали бидистиллированную воду; в качестве положительного контроля для анализа наличия/отсутствия полиомавируса карциномы Меркеля использовали ДНК, выделенную из клеток мегакариобластного лейкоза линии MKL-1, положительных по полиомавирусу. Последовательности праймеров, которые были использованы в работе, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Последовательности праймеров

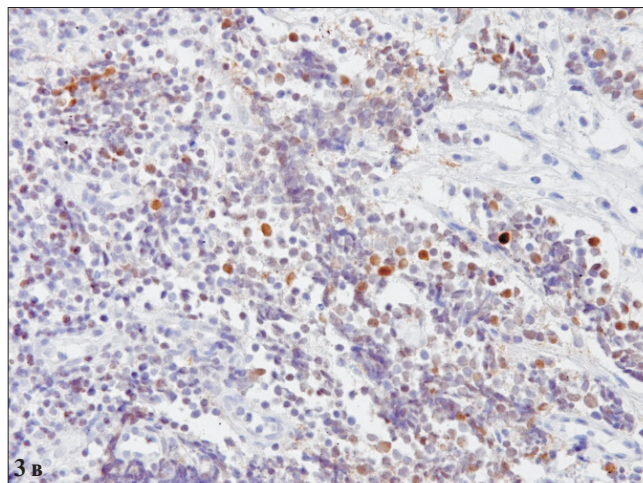
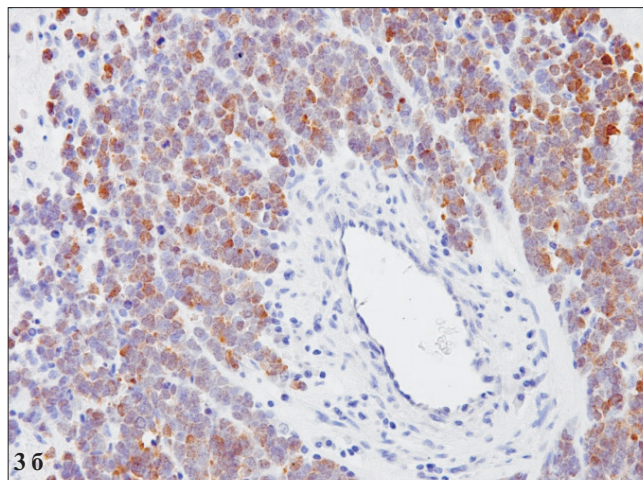
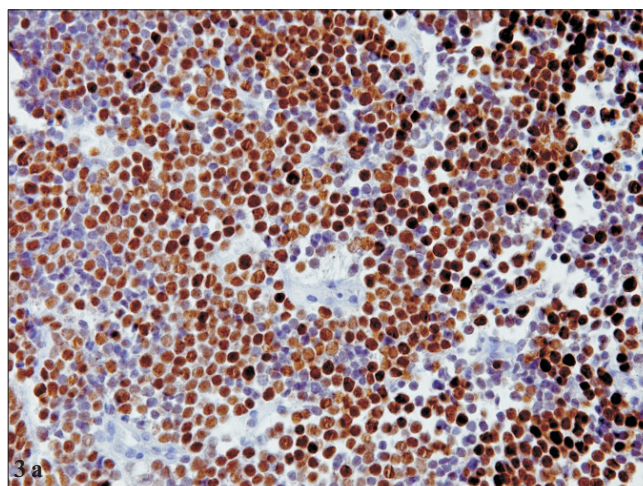
1. LT1-F	5'-TACAAGCACTCCACCAAAGC-3'
2. LT1-R	5'-TCCAATTACAGCTGGCCTCT-3'
3. LT3-F	5'-TTGTCTCGCCAGCATTTGTAG-3'
4. LT3-R	5'-ATATAGGGGCGCTCGTCAACC-3'
5. VP1-F	5'-TTTGCCAGCTTACAGTGTGG-3'
6. VP1-R	5'-TGGATCTAGGCCCTGATTTT-3'

Основные оцениваемые показатели: выживаемость без прогрессирования (ВБП) — время от начала терапии до прогрессирования болезни или летального исхода по любой причине; общая выживаемость (ОВ) — время от момента постановки диагноза до летального исхода по любой причине и опухоль-специфической выживаемости (ОСВ) — время от момента постановки диагноза до летального исхода на фоне прогрессирования КМ. Показатель ОСВ был введен по причине того, что в наш анализ вошли пациенты пожилого возраста, у которых при длительном сроке наблюдения летальный исход наступал не по причине прогрессирования КМ (а на фоне других сопутствующих заболеваний); а также

в анализ вошли пациенты с другими ЗНО (у двух пациентов летальный исход наступил по причине прогрессирования другого ЗНО).

Результаты

Впервые в России была определена ИГХ экспрессия **большого T-антигена МСРyV** в опухоли с использованием антител CM2B4 (Santa Cruz) (рис. 3).



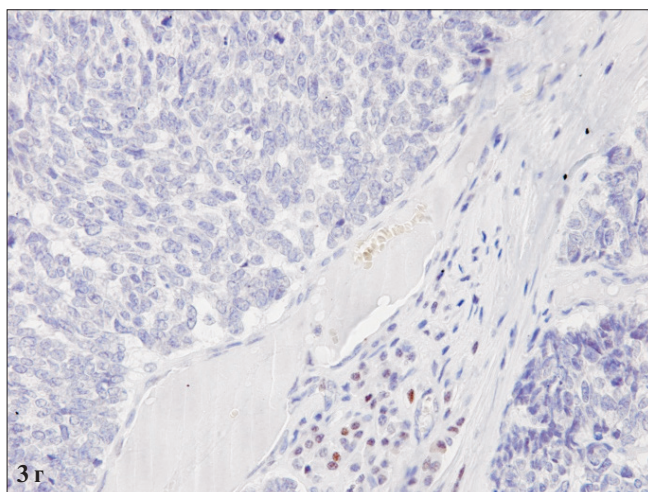


Рис. 3. Экспрессия большого Т-антигена MCPyV в клетках опухоли.

а. Выраженная ядерная экспрессия высокой интенсивности (3+) в большинстве опухолевых клеток. Ув. $\times 400$; б. Гетерогенная ядерная экспрессия (2+) в части опухолевых клеток. Ув. $\times 400$; в. Ядерная экспрессия (1+) умеренной интенсивности в отдельных опухолевых клетках. Ув. $\times 400$; г. Отсутствие ядерной экспрессии (0) в клетках опухоли. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

При статистической обработке данных пациенты были распределены на две группы в зависимости от уровня экспрессии. Первая группа ($n=10$, 31%) соответствовала отсутствию / низкому уровню экспрессии, пациенты, имевшие значение экспрессии 0/1+; вторая группа ($n=22$, 69%) — соответствовала высокому уровню экспрессии и оценки реакции 2+/3+. При дальнейшей оценке влияния MCPyV на выживаемость пациенты с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза исключены из анализа.

При статистической обработке данных и оценке влияния экспрессии Т-антигена MCPyV на медиану ВБП отмечена тенденция к статистическим различиям между группами (пациенты без отдаленных метастазов на момент постановки диагноза, $n=29$) (рис. 4). Так, медиана ВБП для первой группы ($n=8$) составила 12 мес, для второй ($n=21$) — 29 мес, $p=0,05$.

При оценке влияния на ОСВ (пациенты без отдаленных и регионарных метастазов на момент постановки диагноза, $n=22$) (рис. 5) также наблюдается тенденция к различию между первой ($n=8$) и второй ($n=14$) группами в сторону более лучшей ОСВ у пациентов второй группы ($p=0,06$).

В отделе химического канцерогенеза было проведено изучение 25 образцов ДНК, выделенных из срезов тканей, залитых в парафиновые блоки. В 19 образцах из 25 было продемонстрировано наличие ДНК полиомавируса Меркеля, причем 18 образцов (72%) были положительными по фрагменту 3-го экзона большого Т-антигена (LT3), 3 образца (12%) были положительны по фрагменту ДНК 1-го экзона большого Т-антигена (LT1), 12 образцов (48%) были положительны по фрагменту ДНК вирусного капсида (VP1). Необходимо отметить, что во всех образцах, положительных по VP1, было продемон-

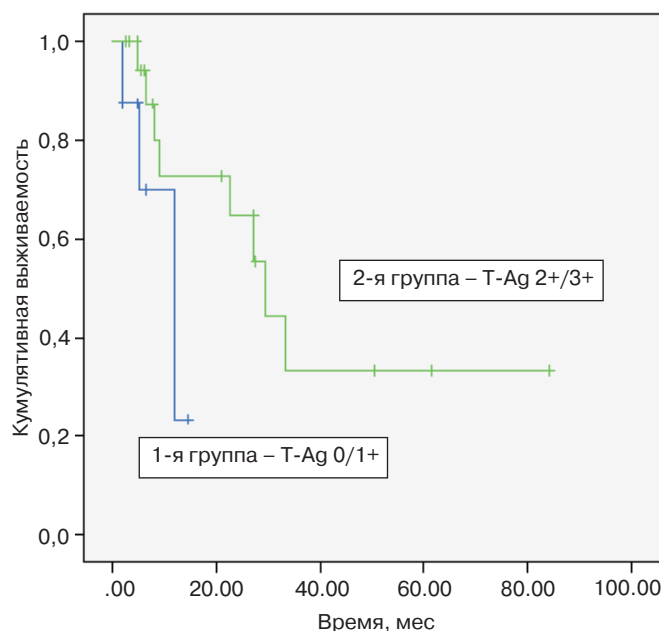


Рис. 4. ВБП в зависимости от уровня экспрессии Т-антигена MCPyV

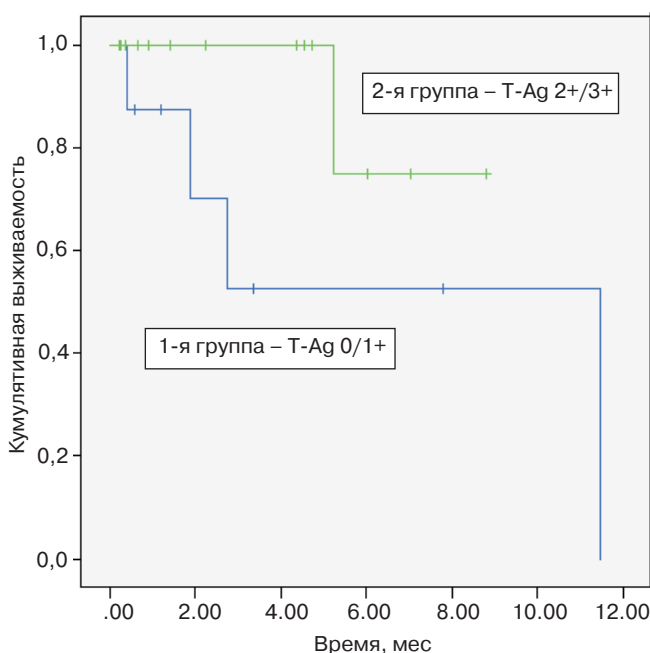


Рис. 5. ОСВ в зависимости от экспрессии Т-антигена MCPyV

стрировано наличие фрагмента LT3. В двух образцах ИГХ окрашивание на полиомавирус Меркеля дало отрицательный результат, в то время как ПЦР-анализ показал наличие вирусной ДНК в ткани. Это можно объяснить низким уровнем трансляции вирусной РНК в данных образцах, что ведет к низкому содержанию белка.

На рис. 6 представлены данные характеристического электрофореза ПЦР-продуктов из образцов, положительных по наличию вирусной ДНК (Дорожки 2–4: 2 – VP1+, LT33–VP+, 4 – VP1+, LT3+, LT1+, а также отрицательных по наличию вирусной ДНК (Дорожки 5–7). В качестве положительного

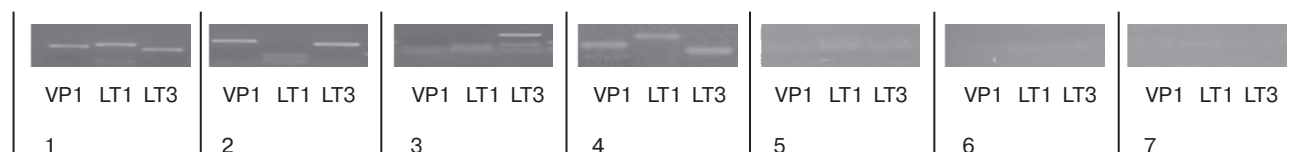


Рис. 6. Определение полиомавируса Меркеля в образцах ДНК, полученных от пациентов

контроля использовали ДНК клеток мегакариобластного лейкоза линии MKL1, присутствие вирусной ДНК в геноме которой ранее было показано [9]. Положительный контроль — ДНК клеток мегакариобластного лейкоза линии MKL1 любезно предоставлен Paul Nghiem (University of Washington, Skin Oncology Clinical Program, Seattle Cancer Care Alliance, Сиэтл, Вашингтон).

Закключение. Карцинома Меркеля (синонимы: рак из клеток Меркеля, нейроэндокринный рак кожи, мелкоклеточный рак кожи) — это опухоль, которая долгое время оставалась «опухолью-загадкой» для клиницистов. Это можно объяснить как редкой встречаемостью данной опухоли, так и отсутствием понимания механизмов канцерогенеза и молекулярно-биологических свойств данной опухоли. Интерес к изучению КМ в мире увеличился после идентификации полиомавируса клеток Меркеля в 2008 г. и появлении сведений о его возможной роли в канцерогенезе данной опухоли, с одной стороны [7]. А с другой стороны — в связи с ростом заболеваемости. На протяжении последних 5–6 лет представления о возможных механизмах канцерогенеза КМ стали наполняться реальным смыслом.

Целью данной работы явилось изучение распространенности MCPyV и определение его клинического значения среди популяции пациентов с карциномой Меркеля в России для более четкого понимания механизмов канцерогенеза, а также попытки выявления фактора прогноза заболевания. Как видно из результатов работы, данные ИГХ-метода и ПЦР сопоставимы с точки зрения определения наличия MCPyV. Использование ИГХ-метода для определения экспрессии Т-Аг MCPyV возможно с использованием антител клон CM2B4, фирма «Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA». В литературе важность Т-Аг была продемонстрирована Houben и соавторами, где было показано, что экспрессия необходима для поддержания MCPyV-позитивных

опухолей. Наличие или отсутствие MCPyV в опухоли может рассматриваться как прогностический фактор. Данные нашего исследования демонстрируют лучшую выживаемость пациентов при наличии MCPyV. Для определения мутаций в Т-Аг, которые, возможно, приводят к злокачественному росту, необходимо использование молекулярно-генетического исследования (определение мутаций в Т-Аг MCPyV не входило в задачи данного исследования).

С открытием MCPyV и вирусного онкогенеза КМ, возможно, открылись новые терапевтические пути, такие как использование интерферонов, а также препаратов, восстанавливающих иммунный контроль над опухолью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schrama D., Peitsch W. et al. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 2011, v. 131, p. 1631–1638.
2. Albores-Saavedra J., Batich K., Chable-Montero F. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J. Cutan. Pathol.* 2010, v. 37 (1), p. 20–27.
3. Lunder E.J., Stern R.S. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N. Engl. J. Med.* 1998, v. 339, p. 1247–1248.
4. Houben R., Michel B., Vetter-Kauczok C.S. Absence of classical MAP kinase pathway signalling in Merkel cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 2006, v. 126, p. 1135–1142.
5. Turk T., Crncevic Z. et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2009, No. 3, p. 7270.
6. Gross L. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953, v. 83, p. 414. [PubMed: 13064287].
7. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008, v. 319, p. 1096–1100.
8. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению рака. М.: ГЕОС. 2013, с. 38–40.
9. Rodig S.J., Cheng J., Wardzala J. et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J. Clin. Invest.* 2012, v. 122, p. 4645–4653.

Статья поступила 12.11.2014 г., принята к печати 10.12.2014 г.

Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояном

PREVALENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MERKEL CELL POLYOMAVIRUS IN MERKEL CELL CARCINOMA

Orlova K.V., Delektorskaya V.V., Yakubovskaya M.G., Vishnevskaya Y.V., Kondratieva T.T., Orel N.F., Demidov L.V.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: Merkel cell carcinoma, neuroendocrine skin cancer, polyomavirus, MCPyV

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare and aggressive neuroendocrine skin cancer that is often associated with Merkel cell polyomavirus (MCPyV) infection. MCPyV prevalence and its relationship with clinical features and prognosis in MCC remain unclear. The aim of the study was to investigate the frequency and pattern of the MCPyV expression in primary and metastatic tumors from patients with MCC and evaluate the role of MCPyV in prognosis of patients with MCC in Russia.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И ИМПЛАНТА

И.С. Рагинов, Л.Р. Валиуллин, В.И. Егоров, И.Р. Сафин, Р.Р. Зиннуров

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г. Казань

Ключевые слова: костная ткань, регенерация, имплант

При дефектах костей, переломах и реконструктивной хирургии требуется восстановление костной ткани. Клеточная инженерия предоставляет множество подходов для решения этой проблемы. В этом обзоре мы описываем молекулярно-клеточные процессы взаимодействия костной ткани и импланта.

Одно из ключевых понятий регенерации костной ткани — остеиндукция — подразумевает создание условий, при которых прогениторные клетки дифференцируются в клетки костной ткани гетеротопически [1], последнее является принципиальным отличием от остеокондукции, при которой остеогенные клетки мигрируют в ортотопически пересаженный материал из окружения [2]. Впервые это явление было описано в экспериментах с трансплантацией декальцинированного костного матрикса (ДКМ), который стимулирует остеогенез в мышцах [3]. Позже было показано, что сигнальными молекулами ДКМ, индуцирующими остеогенез, являются морфогенетические белки кости (МБК) [4, 5]. Под действием МБК начинается пролиферация и хемотаксис недифференцированных мезенхимных клеток, и далее начинается процесс непрямого эндохондрального остеогенеза: мезенхимные клетки дифференцируются в хондробласты, которые синтезируют хрящевой матрикс с последующим обызвествлением и формированием остеоида, заканчивающимся развитием кости [6]. Однако при добавлении фосфатов кальция под влиянием МБК может происходить и прямой внутримембранный остеогенез [7], что, вероятно, связано с механическими свойствами формируемого матрикса [8]. Стекланные цилиндры были первыми биоматериалами, у которых выявили остеиндуктивные свойства [9]. В настоящее время показано, что остеиндуктивными свойствами обладают следующие биоматериалы: металлокерамика [10], цемент [11], керамика из кораллов [12], полилактидные полимеры [13]. Из группы металлов только

титан, покрытый фосфатом кальция, обладает этим свойством [14]. Кальция фосфат стимулирует остеогенез не только как источник для синтеза гидроксиапатита, но и создает среду для дифференцировки остеогенных клеток [15] в результате химического растворения и деятельности остеокластов [12].

Предполагается, что ключевое значение для остеиндуктивных свойств имеет не только химический состав импланта, но и такие физические параметры, как пористость, размеры образующих частиц, а также шероховатость поверхности [16].

Связь импланта и окружающей кости может происходить двумя способами: остеointеграция и фиброинтеграция. Остеointеграция предполагает прямую структурную связь импланта с костью, а при фиброинтеграции имплант окружен волокнистой соединительной тканью, и эта связь значительно слабее [17]. Стабильность соединения кости и импланта определяется биомеханическими свойствами кости. Компактное вещество кости предпочтительнее губчатого [18]. Плотный контакт не является столь важным, но увеличение зазора между костью и имплантом до 0,5 мм сопровождается снижением качества соединения [19]. С первых суток после введения импланта его инфильтрируют лейкоциты, макрофаги, остеобласты и остеокласты, а поверхность тонкой пленкой покрывают белки крови (фибронектин, фибриноген) [20], которые создают условия для прикрепления клеток, их пролиферации и дифференцировки [21]. Адсорбция белков и, как следствие, пролиферация клеток во многом зависят от структуры поверхности импланта. Так, альбумин лучше закрепляется на гладких поверхностях, а фибронектин — на шероховатых поверхностях, что сопровождается стимуляцией остеобластов и уменьшением активности остеокластов [22]. Волок-

Адрес для корреспонденции

Рагинов И.С.

E-mail: raginovi@mail.ru

на коллагена заполняют тонкий промежуток между костью и имплантом. Его заселяют мезенхимные стволовые клетки, которые дифференцируются в остеобласты [23]. В дальнейшем на поверхности импланта формируется минерализованный костный матрикс. На третий месяц образуется зрелая костная ткань на границе между имплантом и костью [24]. Из вышеперечисленного следует, что подготовка поверхности импланта является одним из направлений стимуляции интеграции в кость.

Для экспериментальных исследований важно отметить, что у мелких лабораторных животных (грызунов) остеоиндуктивные материалы (за исключением МБК) не проявляют своих свойств [25, 26], а у крупных животных остеогенез проходит в порах губчатых биоматериалов, а под влиянием МБК — на периферии трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Friedenstein A.Y. Induction of bone tissue by transitional epithelium. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1968, v. 59, p. 21-37.
2. Davies J.E., Hosseini M.M. Histodynamics of endosseous wound healing. In: *Bone Engineering* (Davies J.E., ed.), Em squared Inc., Toronto, Canada. 2000, p. 1-14.
3. Urist M.R. Bone: Formation by autoinduction. *Science.* 1965, v. 150, p. 893-899.
4. Urist M.R., Silverman B.F., Buring K. et al. The bone induction principle. *Clin. Orthop.* 1967, v. 53, p. 243-283.
5. Urist M.R., Strates B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* 1971, v. 50, p. 1392-1406.
6. Reddi A.H. Cell biology and biochemistry of endochondral bone development. *Coll. Relat. Res.* 1981, v. 1, p. 209-226.
7. Liu Y., de Groot K., Hunziker E.B. BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model. *Bone.* 2005, v. 36, p. 745-757.
8. Kuboki Y., Saito T., Murata M. et al. Two distinctive BMP carriers induce zonal chondrogenesis and membranous ossification, respectively; Geometrical factors of matrices for cell-differentiation. *Connect Tissue Res.* 1995, v. 32, p. 219-226.
9. Selye H., Lemire Y., Bajusz E. Induction of bone, cartilage and hemopoietic tissue by subcutaneously implanted tissue diaphragms. *Roux' Arch. Entwicklungsmech.* 1960, v. 151, p. 572-585.
10. Ripamonti U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials.* 1996, v. 17, p. 31-35.
11. Habibovic P., Gbureck U., Doillon C.J. et al. Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. *Biomaterials.* 2008, v. 29, p. 944-953.
12. Ripamonti U., Klar R.M., Renton L.F., Ferretti C. Synergistic induction of bone formation by Hop-1, HTGbeta3 and inhibition by zoledronate in macroporous coral-derived hydroxyapatites. *Biomaterials.* 2010, v. 31, p. 6400-6410.
13. Barbieri D., Renard A.J., de Bruijn J.D., Yuan H. Heterotopic bone formation by nano-apatite containing poly (D, L-lactide) composites. *Eur. Cell. Mater.* 2010, v. 19, p. 252-261.
14. Li J., Habibovic P., Yuan H. et al. Biological performance in goats of a porous titanium alloy/biphasic calcium phosphate composite. *Biomaterials.* 2007, v. 28, p. 4209-4218.
15. LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem. Rev.* 2008, v. 108, p. 4742-4753.
16. Yuan H., Fernandes H., Habibovic P. et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, v. 107, p. 13614-13619.
17. Zarb G.A., Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament? *Int. J. Periodont. Rest. Dent.* 1991, v. 11, p. 88-91.
18. Nevins M., Langer B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: a long-term retrospective study. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 1993, v. 8, p. 423-428.
19. Sandborn P.M., Cook S.D., Spires W.P., Kesters M.A. Tissue response to porous-coated implants lacking initial bone apposition. *J. Arthroplasty.* 1989, v. 3, p. 337-346.
20. Woo K.M., Seo J., Zhang R., Ma P.X. Suppression of apoptosis by enhanced protein adsorption on polymer/hydroxyapatite composite scaffolds. *Biomaterials.* 2007, v. 28, p. 2622-2630.
21. Garcia A.J., Reyes C.D. Bio-adhesive surfaces to promote osteoblast differentiation and bone formation. *J. Dent. Res.* 2005, v. 5, p. 407-413.
22. Lossdorfer S., Schwartz Z., Wang L. et al. Microrough implant surface topographies increase osteogenesis by reducing osteoclast formation and activity. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2004, v. 70, p. 361-369.
23. Gorsky J.P. Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of noncollagenous matrix proteins in lamellar vs woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1998, v. 9, p. 201-223.
24. Linder L., Obrant K., Boivin G. Osseointegration of metallic implants II. Transmission electron microscopy in the rabbit. *Acta Orthop. Scand.* 1989, v. 60, p. 135-139.
25. Wozney J.M. The bone morphogenetic protein family: Multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. *Eur. J. Oral. Sci.* 1998, v. 106, p. 160-166.
26. Yuan H., van Blitterswijk C.A., de Groot K., de Bruijn J.D. Cross-species comparison of ectopic bone formation in biphasic calcium phosphate (BCP) and hydroxyapatite (HA) scaffolds. *Tissue Eng.* 2006, v. 12, p. 1607-1615.

Статья поступила 15.12.2014 г., принята к печати 26.12.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

MOLECULAR AND CELLULAR PROCESSES OF OSTEOAL TISSUE AND IMPLANT INTERACTION

Raginov I.S., Valiullin L.R., Egorov V.I., Safin I.R., Zinnurov R.R.

Federal Center of Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

Key words: osteal tissue, regeneration, implant

The need for bone repair is one of the major concerns in bone defects, fracture healing, and reconstructive surgery. There are many approaches to bone tissue engineering. In this review we describe molecular and cellular processes of osteal tissue and implant interaction.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ФИБРОЗНО-КОСТНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КРАНИОФАЦИАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: АНАЛИЗ 28 СЛУЧАЕВ

Д.В. Рогожин^{1,2}, Ф. Бертони³, Д. Ванэль³, М. Гамбаротти³, А. Риги³, И.В. Булычева⁴,
Д.М. Коновалов^{1,2}, А.Г. Талалаев^{1,2}, В.Ю. Рошин^{1,2}, М.В. Болотин¹, А.В. Лопатин¹

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница», г. Москва, РФ

² ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, г. Москва, РФ

³ Ортопедический институт Риззоли, г. Болонья, Италия

⁴ Поликлиника № 1 УДПРФ

Ключевые слова: доброкачественные фиброзно-костные поражения, фиброзная дисплазия, ювенильная оссифицирующая фиброма, дети, подростки

Доброкачественные фиброзно-костные поражения кранио-фасциальной зоны представляют собой группу заболеваний, характеризующихся патологической оссификацией и кальцификацией в ассоциации с фибробластными клеточными элементами. Доброкачественные фиброзно-костные поражения в настоящее время включают фиброзную дисплазию и ювенильную оссифицирующую фиброму. В исследовании проведен анализ 28 клинических случаев.

Введение

Доброкачественные фиброзно-костные поражения (ДФКП) краниофациальной локализации у детей и подростков представляют собой группу заболеваний костей, характеризующихся двумя основными морфологическими признаками: патологическими оссификатами и кальцинатами (первый признак) в сочетании с гиперклеточной тканью, состоящей преимущественно из веретеновидных фибробластов (второй признак). Это гетерогенная группа заболеваний, которая включает реактивные, диспластические и неопластические процессы [1]. Концепция ДФКП развивалась на протяжении нескольких последних десятилетий и в настоящее время включает в себя 2 основных заболевания — фиброзную дисплазию (ФД) и оссифицирующую фиброму (ОФ) [4]. Второй пересмотр классификации одонтогенных опухолей ВОЗ выделяет ювенильную (агрессивную) оссифицирующую фиброму как активно растущее образование [3].

На протяжении многих лет предлагались различные классификации ДФКП. Наиболее широкое распространение приобрела классификация Waldron (1993 г.). Согласно теории Waldron, все ДФКП возникают из элементов периодонтальной связки, содержащей мультипотентные клетки, способные дифференцироваться в фиброзный и/или костный компонент [2].

Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Владиславовна
E-mail: irena@boulytcheva.com

Классификация ДФКП (Waldron, 1993):

1. Фиброзная дисплазия.
2. Цементно-костная дисплазия (периапикальная цементно-костная дисплазия, очаговая цементно-костная дисплазия, распространенная фиброзно-костная дисплазия).
3. Фиброзно-костная неоплазия (цементирующая фиброма, оссифицирующая фиброма, цементно-оссифицирующая фиброма).

Некоторые классификационные схемы включают реактивные и репаративные поражения, такие как посттравматический периостеит, костный келлоид, склерозирующий остеомиелит, деформирующий остеоит, оссифицирующий периостеит (Working Classification of Fibro-Osseous Lesions By Mico M. Malek, 1987; Eversole 2008 Classification) [1]. Другие классификации рассматривают центральную гигантоклеточную гранулему, аневризмальную костную кисту и херувизм также в составе ДФКП (WHO Classification, 1992; Brannon & Fowler Classification, 2001; WHO Classification Of Fibro-Osseous Lesion Of Jaws, 2005).

Материалы и методы

Нами было проанализировано 104 случая опухолей и опухолеподобных поражений краниофациальной локализации у детей и подростков с 2009 по 2014 год. Из них 28 случаев ДФКП (39,4%), которые были разделены на 3 группы: ФД (16), ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) (9), и 3 случая были интерпретированы как ДФКП неклассифицируемые.

Доставленный на исследование материал был описан макроскопически. Срезы декальцинировали с помощью специальных декальцинирующих растворов и фиксировали в 10% растворе формалина с последующей гистологической проводкой (Sakura Xpress 50). С парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 3–4 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. В 22 случаях применяли иммуногистохимическое исследование с CDK4

и MDM2 с целью дифференциальной диагностики ДФКП с остеосаркомой (low-grade). Окончательный диагноз во всех случаях основывался на клинических, рентгенологических и морфологических данных.

Результаты

Все случаи ФД, ЮОФ и неклассифицируемых ДФКП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Случаи ФД, ЮОФ и неклассифицируемых ДФКП

Рентген, КТ, МРТ признаки образования	Время с момента появления симптомов до обращения	Клинический диагноз	Морфологическое заключение	Рецидив	Cdk4	MDM2
Расширенное Гетерогенное Частично оссифицированное Тонкий склеротический край, частично прерывающийся	5 мес	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Слабая позитивная ядерная экспрессия	Негативно
Расширенное Гетерогенное Частично оссифицированное Тонкий склеротический край	9 мес	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гетерогенное «Матовое стекло» Участки оссификации Тонкий склеротический край Вовлечение зубов	8 мес	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное «Матовое стекло» Тонкий склеротический край	7 мес	Цементома	Фиброзная дисплазия	Да, 3 раза	(Материал отсутствует)	(Материал отсутствует)
Расширенное «Матовое стекло»	7 лет	Остеома	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гетерогенное Частично оссифицированное «Матовое стекло» Тонкий склеротический край, частично прерывающийся Вовлечение зубов	Нет данных	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Да	Негативно	Негативно
Нет данных	2 года с быстрым ростом последние 6 мес	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	(Материал отсутствует)	(Материал отсутствует)

Таблица 1. Продолжение

Рентген, КТ, МРТ признаки образования	Время с момента появления симптомов до обращения	Клинический диагноз	Морфологическое заключение	Рецидив	Cdk4	MDM2
Расширенное Гомогенное (за исключением линейных структур низкой плотности, вероятно, сосудов) Плотное и оссифицированное Тонкий склеротический край	3 года, после травмы	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гомогенное (за исключением структур с более низкой плот- ностью: зубы) Плотное и оссифицированное Равномерно выраженный толстый кальцинированный край	2 года	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гомогенное Плотное и оссифицированное Хорошо ограничено	2 года	Опухоль верхней челюсти	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гомогенное Плотное и оссифицированное Хорошо ограничено	Нет данных	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гомогенное Плотное и оссифицированное Хорошо ограничено	2 мес	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	(Материал отсутствует)	(Материал отсутствует)
Расширенное Гомогенное Плотное и оссифицированное за исключением центральной литической части Хорошо ограничено	2 года	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гетерогенное, преимущест- венно плотное, «матовое стекло» Частично кальцинированный край Хорошо ограничено	8 лет	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно

Таблица 1. *Продолжение*

Рентген, КТ, МРТ признаки образования	Время с момента появления симптомов до обращения	Клинический диагноз	Морфологическое заключение	Рецидив	Cdk4	MDM2
Нет данных	8 мес	Фиброзная дисплазия	Фиброзная дисплазия	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Хорошо ограничено «Матовое стекло» Участки оссификации Слабо выраженный склеротический ободок	Нет данных	Оссифицирующая фиброма	Фиброзная дисплазия	Нет данных	Негативно	Негативно
Расширенное Гомогенное Хорошо ограничено	1 год	Нейрофиброма	ЮОФ, псам- матозный вариант	Да	Негативно	Негативно
Расширенное Частично литическое Кальцинированный край Вовлечение зубов	6 лет	Опухоль верхней челюсти	ЮОФ, псам- матозный вариант	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Склеротический ободок различной толщины Литический характер поражения Хорошо ограничено	7 мес	Цементобластома	ЮОФ, псам- матозный вариант	Нет	Слабая позитивная ядерная экспрессия	Негативно
Нет данных	Нет данных	Фиброма	ЮОФ, псам- матозный вариант	Нет данных	(Материал отсутствует)	(Материал отсутствует)
Расширенное Гомогенное «Матовое стекло» Хорошо ограничено Вовлечение зубов	5 лет	Фиброзная дисплазия	ЮОФ, псам- матозный вариант	Хирургическое вмешательство невозможно	(Материал отсутствует)	(Материал отсутствует)
Расширенное В основном литическое поражение, с частичной оссификацией Хорошо ограничено Склеротический ободок варьирует по толщине, местами отсутствует Вовлечение зубов	8 мес	Фиброзная дисплазия	ЮОФ, тра- бекулярный вариант	Да	Негативно	Негативно
Нет данных	Нет данных	Опухоль полости носа	ЮОФ, псам- матозный вариант	Нет данных	Негативно	Негативно

Таблица 1. Окончание

Рентген, КТ, МРТ признаки образования	Время с момента появления симптомов до обращения	Клинический диагноз	Морфологическое заключение	Рецидив	Cdk4	MDM2
Расширенное Гомогенное «Матовое стекло» Хорошо ограничено Внешний склеротический ободок местами толстый, местами прерывистый	10 мес	Фиброзная дисплазия	ЮОФ, псам- матозный вариант	Нет	Негативно	Негативно
Расширенное Гетерогенное Частично оссифицированное с кистозными изменениями Внешняя граница местами прерывистая	10 мес	Аневризмальная костная киста	ЮОФ, псам- матозный вариант Вторичная аневризмаль- ная костная киста	Да	Негативно	Негативно
Расширенное Гомогенное Очень плотное и оссифицированное Хорошо ограничено	3 мес	Фиброзная дисплазия	ДФКП неklas- сифицируемое	Нет	Негативно	Негативно
Нет данных	1 мес	Аневризмальная костная киста	ДФКП неklas- сифицируемое Вторичная аневризмаль- ная костная киста	Нет	(Материал отсутствует)	(Материал отсутствует)
Расширенное Гетерогенное Частично оссифицированное, возможно, хрящевой компо- нент Внешняя граница местами прерывистая	3 года	Остеобластома	ДФКП неklas- сифицируемое	Да, 3 раза	Негативно	Негативно

В целом ДФКП имели почти равное гендерное соотношение (табл. 2), однако ФД незначительно преобладала у девочек, а ЮОФ – у мальчиков.

Таблица 2. Распределение ДФКП по полу

ДФКП	Мальчики	Девочки	Всего (%)
ФД	7	9	16 (57,14%)
ЮОФ	6	3	9 (32,14%)
ДФКП неklas- сифицируемые	2	1	3 (10,72%)
Все случаи	15	13	28 (100%)

Возраст пациентов варьировал от 1 до 17 лет. У самого младшего пациента наблюдалось поражение верхней челюсти (ЮОФ, псамматозный вариант). Распределение случаев в зависимости от локализации поражения показано в табл. 3. Большинство случаев ФД в наших наблюдениях встречалось в верхней челюсти и в костях основания черепа. ЮОФ почти во всех случаях обнаруживалась в верхней челюсти и поражала кости основания черепа.

Таблица 3. Распределение ДФКП по локализации

ДФКП	Нижняя челюсть	Верхняя челюсть	Лобная, решетчатая, клиновидная кости и орбита	Затылочная и теменные кости	Всего
ФД	2	7	5	2	16
ЮОФ, псаммоматозный и трабекулярный варианты	1	4	4	0	9
ДФКП неклассифицируемые	0	2	1	0	3

Время от появления первых симптомов до обращения в специализированную клинику варьировало в широких пределах (от 1 мес до 8 лет) и в среднем составило 24,7 мес.

Основной жалобой пациентов было безболезненное увеличение объема пораженной зоны, часто приводящее к асимметрии лица. При вовлечении в патологический процесс верхней и нижней челюсти лидирует смещение и деформация зубов и нарушение формирования прикуса. При ДФКП с локализацией в параназальных синусах часто присутствуют симптомы назальной обструкции. Иногда больные жалуются на головную боль, быструю утомляемость.

Размер поражения может варьировать в широких пределах, по нашим наблюдениям — от 13 до 70 мм в наибольшем измерении.

При рентгенологическом исследовании ФД имеет вид хорошо ограниченного патологического очага, окруженного остеосклеротическим ободком. Как правило, распространяется за анатомические границы кости, из которой возникает, часто деформируя прилежащие структуры (зубы и мягкие ткани). Характерен так называемый вид «матового стекла» за счет неравномерного соотношения костного и фиброзного компонентов в различных частях образования (рис. 1). При ЮОФ очаг поражения также может быть хорошо ограничен, но, как правило, наблюдаются участки прерывистого остеосклеротического ободка.

Макроскопически ФД и ЮОФ хорошо ограничены, желтовато-серого цвета, плотные (рис. 2).

При гистологическом исследовании ФД это хорошо ограниченное образование. Состоит из клеточной фиброзной стромы, представленной веретеновидными фибробластоподобными клетками. Костный компонент представлен трабекулами неправильной формы, напоминающими китайские иероглифы, и/или небольшими скоплениями гомогенного эозинофильного вещества (остеоид). По периферии данных структур часто наблюдается скопление остеобластов, что характерно только для ФД данной локализации (рис. 3). В периферических отделах образования, а также в более «старых» поражениях отмечается тенденция к образованию пластинчатой кости и исчезновение остеобластического римминга.

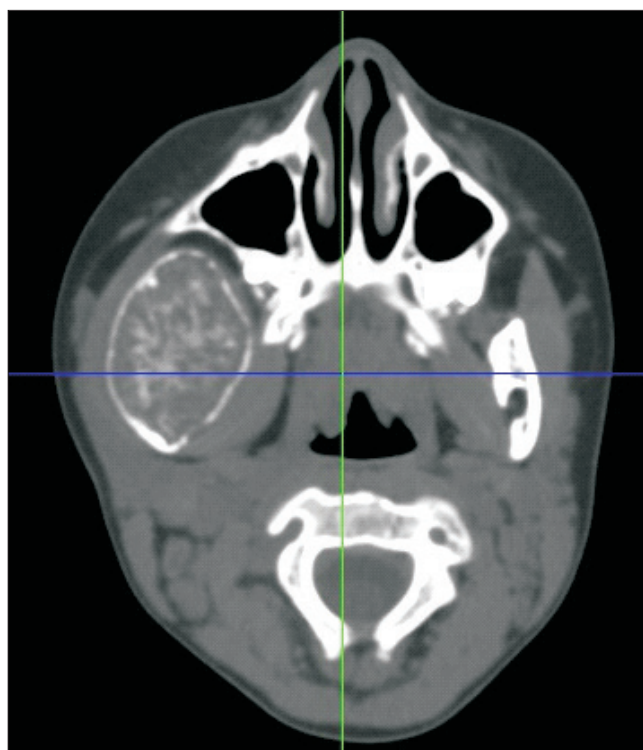


Рис. 1. Фиброзная дисплазия нижней челюсти справа. Хорошо ограниченное образование (склеротический ободок) с неравномерной кальцификацией

В соответствии с классификацией ВОЗ 2005 г. [3] выделяют два гистологических варианта ЮОФ: трабекулярный и псаммоматозный.

При трабекулярном варианте ЮОФ не всегда хорошо ограничена. Фиброзный компонент клеточный, за счет веретеновидных и неправильной формы клеток. Иногда обнаруживаются немногочисленные фигуры митозов. Клеточный незрелый остеоид образует волокна и трабекулярные структуры, часто с плохо различимыми границами (рис. 4). Лучше выявляется при специальной гистохимической окраске по Массон (рис. 5). В трабекулах может наблюдаться неравномерно выраженная минерализация. В отличие от ФД никогда не наблюдается тенденции к формированию пластинчатой кости.

При псаммоматозном варианте ЮОФ состоит из многочисленных мелких оссификатов (псаммомные тельца), которые заключены в клеточную фиброзную строму (рис. 6, 7). Псаммомные тельца базо-

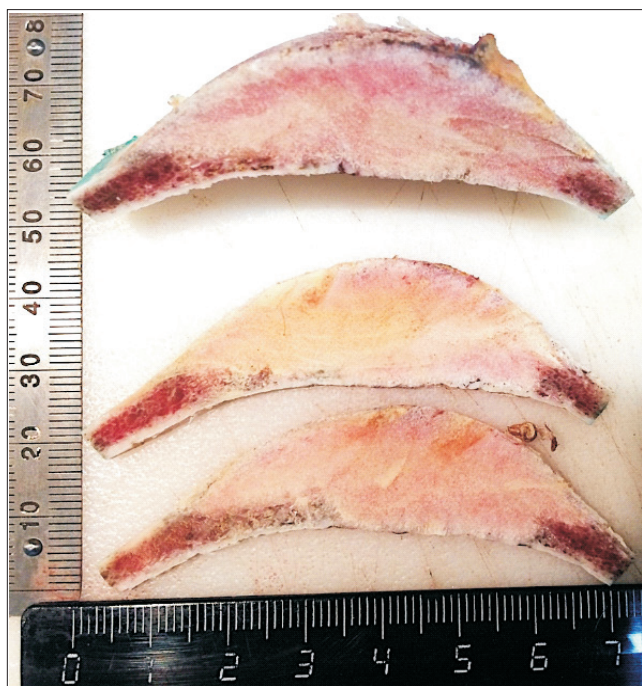


Рис. 2. Фиброзная дисплазия теменной кости, серийные распилы. Хорошо ограниченное образование

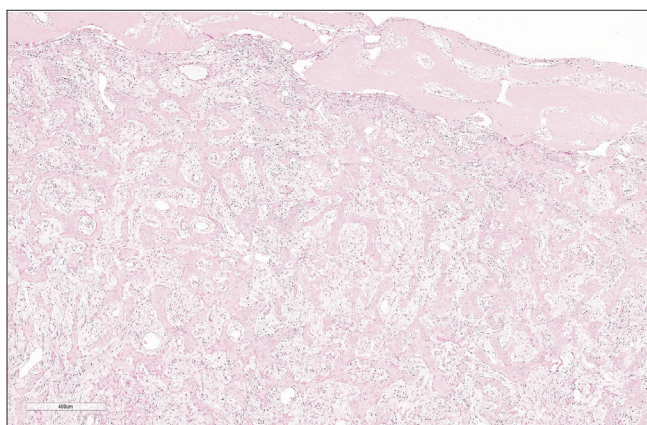


Рис. 3. Фиброзная дисплазия. Хорошо ограниченное поражение. Костный компонент представлен трабекулами неправильной формы, часть из которых окружена фибробластами. Клеточный фиброзный компонент. Гематоксилин и эозин, ув. $\times 40$, скан

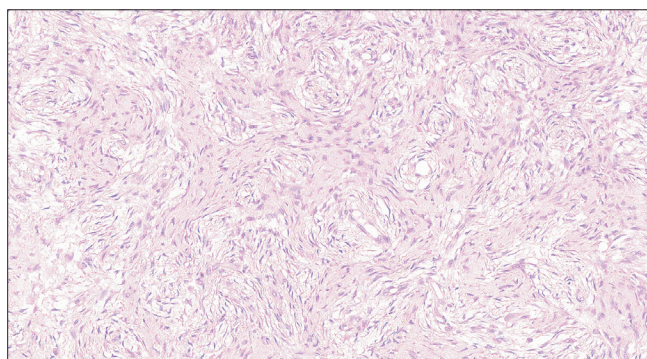


Рис. 4. ЮОФ, трабекулярный вариант. Клеточный остеонид в виде трабекул неправильной формы с нечеткими границами. Гематоксилин и эозин, ув. $\times 200$, скан

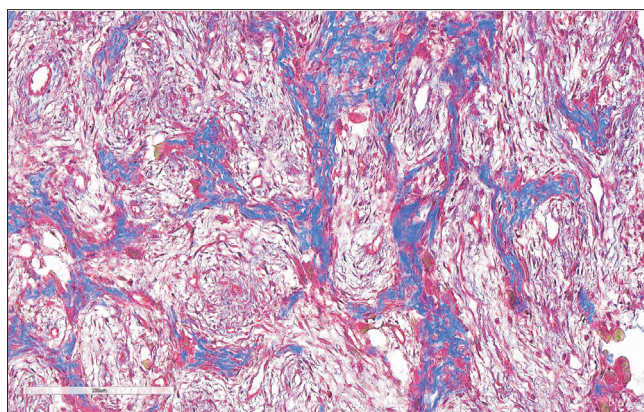


Рис. 5. ЮОФ, трабекулярный вариант. Структуры остеоида лучше выявляются при гистохимической окраске по Массон, ув. $\times 200$, скан

фильны и могут иметь морфологическое сходство с зубным цементом. Митотическая активность в фиброзном компоненте наблюдается крайне редко.

Как в ФД, так и в ЮОФ могут встречаться очаги скопления гигантских многоядерных остеокласто-подобных клеток.

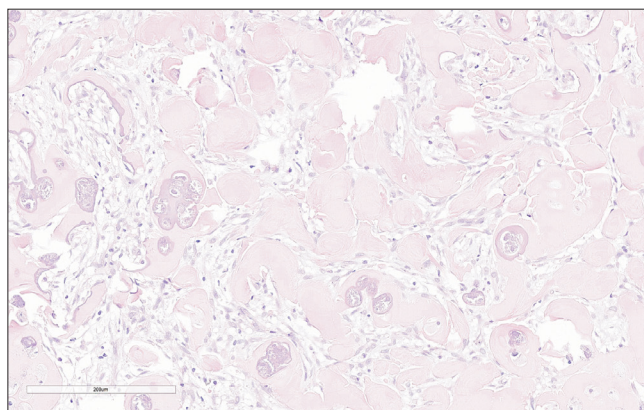


Рис. 6. ЮОФ, псаммоматозный вариант. Остеонид в виде сферических структур и псаммомных телец. Гематоксилин и эозин, ув. $\times 200$, скан

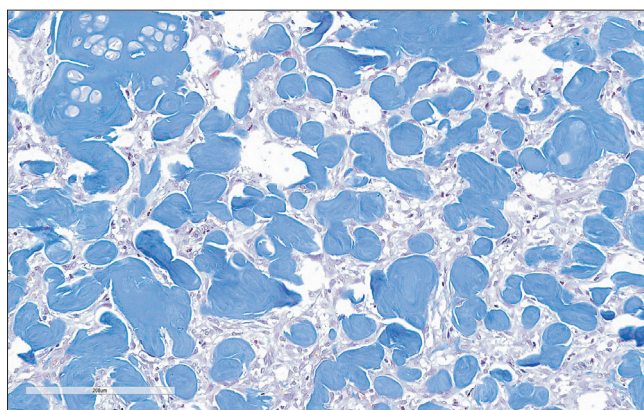


Рис. 7. ЮОФ, псаммоматозный вариант. Остеонид окрашивается в синий цвет при гистохимической окраске по Массон, ув. $\times 200$, скан

Вторичная аневризмальная костная киста на фоне ДФКП выявлена нами в двух наблюдениях (7,14%).

В 22 случаях мы выполнили иммуногистохимическое окрашивание срезов с cdk-4 и MDM-2 с целью дифференциальной диагностики ДФКП с low-grade остеосаркомой. Ни в одном из наблюдений не было получено экспрессии MDM-2 (рис. 8). Слабая позитивная ядерная реакция с антителом к cdk-4 была выявлена в 2 наблюдениях (рис. 9). Однако изолированная слабая экспрессия cdk-4 без наличия MDM-2 не имеет диагностического значения, что исключает злокачественный характер поражения во всех наших наблюдениях.

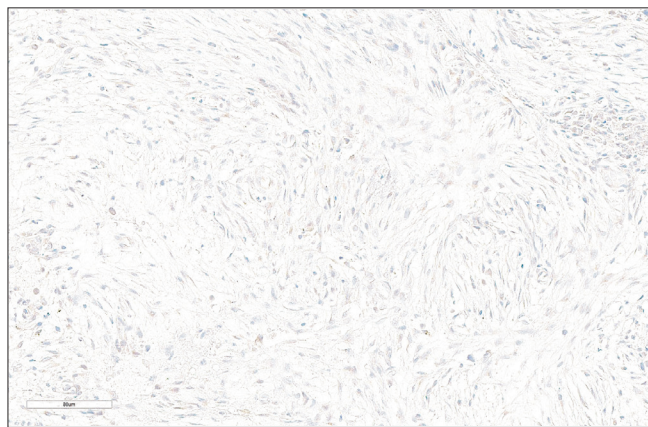


Рис. 8. Негативная реакция с антителом MDM-2

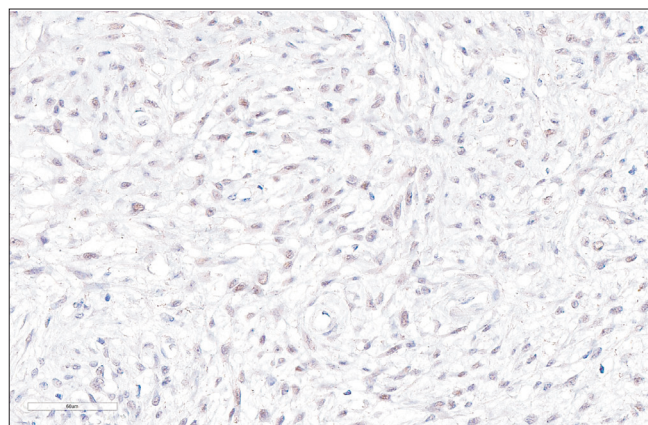


Рис. 9. Слабая ядерная реакция с антителом к cdk-4, ув. ×400

Как видно из табл. 1, частота рецидивов при ФД составила 13,3% (2 случая из 16), а при ЮОФ — 22,2% (2 наблюдения из 9, в одном случае хирургическое лечение было невозможным). Данное обстоятельство свидетельствует о более агрессивном течении ЮОФ по сравнению с ФД, что согласуется с данными других авторов.

Дискуссия

ДФКП являются одними из самых распространенных заболеваний краниофациальной зоны у

детей и подростков. Данные поражения сложны и интересны в плане дифференциальной диагностики и классификации [6].

Charles Waldron писал: «В условиях отсутствия соответствующей клинической и рентгенологической информации патолог может только констатировать, что патологические изменения в пределах изучаемой им биопсии соответствуют ДФКП. При наличии адекватной информации большинство поражений можно с уверенностью отнести к той или иной категории» [5, 7].

По определению, ФД предполагает наличие «метапластической» кости, которая характеризуется наличием «примитивных» костных трабекул и отсутствием остеобластического римминга по периферии, что характеризует нарушение процессов созревания при ФД. Несмотря на то что данные критерии являются адаптированными для ФД любой локализации, они не могут полностью соответствовать ФД краниофациальной зоны. Данное обстоятельство можно объяснить различием в эмбриологическом развитии и формировании костей краниофациальной зоны, поэтому ФД данной локализации имеет свои морфологические особенности [8]. На ранних этапах формирования очаг поражения при ФД отличается выраженной гиперклеточностью с минимальным «костным» компонентом, причем с выраженным периферическим остеобластическим риммингом. По мере «созревания» отмечается тенденция к формированию пластинчатой кости, снижается клеточность фиброзного компонента, исчезает остеобластический римминг. Наличие костных трабекул, напоминающих китайские иероглифы, остается классической морфологической особенностью ФД, однако при локализации в челюстях и костях черепа гистологическая картина характеризуется наличием структур, которые можно обнаружить и при ЮОФ.

Основные критерии ФД краниофациальной зоны:

1. Фиброзно-костное поражение с преимущественным трабекулярным, а не осцикулярным костным компонентом.
2. Начинается в детском и подростковом возрасте.
3. Чаще одностороннее поражение, полиоссальное вовлечение различных костей возникает редко.
4. Радиографически имеет вид «матового стекла» с участками переменной рентгеноконтрастности в зависимости от распределения костного и фиброзного компонентов.

Ввиду того что ФД и ЮОФ гистологически часто имеют «перекрывающийся» морфологический спектр, четкие клинко-морфологические различия между ними не сформулированы. Было показано, что два неопластических процесса могут

быть отдифференцированы друг от друга на основании определения точечной мутации GNAS1 гена (Gs-alpha mutation) при ФД, тогда как при ЮОФ ее не обнаруживается [1, 9]. Некоторые исследователи предлагают оценивать набор критериев по специально разработанной шкале для более точной диагностики ФД и ЮОФ. Согласно их данным, в данной комплексной оценке фигурируют 7 гистологических параметров (морфология кальцинатов, структура кальцинатов, остеобластический римминг кальцинатов, клеточность стромы, васкуляризация стромы, коллагеновый компонент стромы и наличие волокнистого компонента) [8].

Дифференциальную диагностику при ФД следует проводить с другими заболеваниями из группы ДФКП, а также с высокодифференцированной остеосаркомой, десмопластической фибромой и гигантоклеточной репаративной гранулемой.

ЮОФ следует дифференцировать в первую очередь с псаммоматозной менингиомой (позитивна к ЕМА).

При наличии в образовании выраженных кистозных изменений необходимо проводить дифференциальную диагностику с аневризмой костной кистой.

Выводы

1. ДФКП представляют собой одну из наиболее часто встречающихся групп неопластических поражений краниофациальной зоны у детей и подростков (39,4%).

2. ЮОФ в наших наблюдениях ведет себя клинически более агрессивно, чаще, чем при ФД, отмечаются локальные рецидивы (22,2 и 13,3% соответственно).

3. ФД и ЮОФ часто имеют общие клинические, рентгенологические и даже морфологические при-

знаки. Окончательный диагноз во всех случаях должен основываться на оценке комплекса всех имеющихся данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roy Eversole, Lan Su, Samir ElMoftu. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. Head and Neck Pathol. 2008, v. 2, p. 177-202.
2. Karan Rajpal, Raghav Agarwal, Richie Chhabra, Maumita Bhattacharya. Updated Classification Schemes for Fibro-Osseous Lesions of the Oral & Maxillofacial Region: A Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2014, v. 13, Issue 2, Ver. IV., p. 99-103.
3. Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon. 2005, p. 321-322, 323.
4. Jyoti S. Khedgikar. Benign fibro-osseous lesions of the Craniofacial Complex – A Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2014, v. 13, Issue 2, Ver. I, p. 74-78.
5. D. MacDonald-Jankowski. Fibrous dysplasia: a systematic review. Dentomaxillofacial Radiology. 2009, v. 38, p. 196-215.
6. Sudeendra Prabhu, S. Sharanya, Pooja M. Naik, Ashritha Reddy, Vatsala Patil, Sameer Pandey, Alok Mishra, K. Rekha. Fibro-osseous lesions of the oral and maxillo-facial region: Retrospective analysis for 20 years. J. Oral. Maxillofac. Pathol. 2013, v. 17 (1), p. 36-40.
7. Waldron C.A. Fibro-osseous lesions of the jaws. J. Oral. Maxillofac. Surg. 1993, v. 51, p. 828-835.
8. Parul Maheshwari, Nirmala N. Rao, Raghu Radhakrishna. Histochemical evaluation of stromal components in fibrous dysplasia, central ossifying fibroma and juvenile ossifying fibroma affecting the jaw bones. International Journal of Dental Research. 2014, v. 2 (1), p. 3-7.
9. Qi Liang, Minqi Wei, LeAnn Hodge, Julie C. Fanburg-Smith, Ann Nelson, Markku Miettinen, Robert D. Foss, Guanghua Wang. Quantitative Analysis of Activating Alpha Subunit of the G Protein (Gs-alpha) Mutation by Pyrosequencing in Fibrous Dysplasia and Other Bone Lesions. The Journal of Molecular Diagnostics. 2011, v. 13, No. 2, p. 137-142.

Статья поступила 09.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

BENIGN FIBROOSSEOUS LESIONS OF CRANIOFACIAL AREA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. EVALUATION OF 28 CASES

Rogozhin D.V.^{1,2}, Bertoni F.³, Vanel D.³, Gambarotti M.³, Rigi A.³, Bulicheva I.V.⁴,
Kononov D.M.^{1,2}, Talalaev A.G.^{1,2}, Roschin V.U.^{1,2}, Bolotin M.V.¹, Lopatin A.V.¹

¹ Russian Childrens Hospital, Moscow, Russia

² Center of pediatric hematology, oncology and immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

³ Orthopedic Institute Rizzoli, Bologna, Italy

⁴ Outpatient clinic No.1, Moscow, Russia

Key words: Benign fibro-osseous lesions, Fibrous dysplasia, Ossifying fibroma, children, adolescent

Benign fibro-osseous lesions (BFOL) of the craniofacial area are represented by a variety of pathologic processes that are characterized by pathologic ossifications and calcifications in association with a hypercellular fibroblastic marrow element. The concept of BFOL has evolved over the last several decades and now includes two major entities: fibrous dysplasia and ossifying fibroma. We have analyzed 28 cases of BFOLs of the craniofacial area in children and adolescents.

ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

А.И. Хасанов¹, Р.М. Бекмирзаев¹, Б.Ю. Юсупов¹, А.И. Хасанов²

¹ Отделение опухолей головы и шеи. Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, г. Ташкент

² Ташкентский стоматологический институт, кафедра детской челюстно-лицевой хирургии МЗ РУз

Ключевые слова: неэпителиальные опухоли верхней челюсти, внутриартериальная химиотерапия, хирургия, саркома головы и шеи

Цель работы. Изучить роль длительной внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечении больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы. В период 2000–2008 и в 2014 г. лечились 37 больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти и околоносовых пазух. Больные в зависимости от метода на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия (13 больных); 3) системная полихимиотерапия и лучевая терапия (5 больных); 4) лучевая терапия с последующей операцией (9 больных).

Результаты. Хирургическое лечение на втором этапе комплексного лечения было проведено у 31 (83,7%) из 37 больных. По объему операций на первичном очаге произведена частичная резекция верхней челюсти у 2 (6,4%) больных. Резекция верхней челюсти произведена у 14 (45,1%) больных. Расширенная резекция верхней челюсти – у 13 (41,9%). Резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты – у 1 (3,2%) больного. Резекция решетчатой пазухи произведена у 1 (3,2%) больного.

Заключение. Таким образом, неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия в 1- и 2-й группах больных позволила уменьшить объем оперативных вмешательств по сравнению с 3- и 4-й группами больных, которые получили традиционные методы лечения.

Введение

Среди злокачественных новообразований челюстей особое место занимают неэпителиальные опухоли, источником развития которых могут служить как костная, соединительная ткань, так и костный мозг, ткани зубного зачатка, мягкие ткани, окружающие верхнюю и нижнюю челюсть [1]. Саркомы составляют 1% всех злокачественных опухолей человека. Саркомы головы и шеи представляют 15–20% всех сарком, чаще всего они локализованы в придаточных пазухах полости носа и на шее. 80% сарком головы и шеи реализуются у взрослых пациентов и 20% у детей [2, 3].

При местно-распространенных злокачественных новообразованиях верхней челюсти, когда

в опухолевый процесс вовлекаются несколько анатомических отделов (верхнечелюстная пазуха, решетчатый лабиринт, полость носа, альвеолярный отросток верхней челюсти), резекция верхней челюсти приводит к нарушению функции жевания, глотания, речи, косметическим дефектам. Это требует ортопедического протезирования или микрохирургических операций по поводу устранения дефектов [4–8]. По данным ряда авторов [9, 10], при хирургическом лечении злокачественных новообразований верхней челюсти, находящихся в тесной анатомической связи с областью орбит и прорастающих в нее, частота экзентерации орбиты составляет 20–45% [11, 12].

Использование методики длительной внутриартериальной инфузионной химиотерапии позволяет создавать сверхвысокие концентрации противоопухолевого лекарственного препарата в пораженном опухолю органе. Повышение концентрации цитостатиков является одним из наиболее эффективных

Адрес для корреспонденции

Хасанов Акбар Ибрахимович
E-mail: akbarkhasanov@mail.ru

методов для подавления первичной лекарственной резистентности [13–15]. Внутриартериальное введение противоопухолевых лекарственных препаратов позволяет в 3–5 раз повысить его концентрацию в регионарных тканях по сравнению с таковой при внутривенном введении тех же доз [16, 17]. И наконец, использование методики длительной внутриартериальной инфузионной химиотерапии позволяет уменьшить токсическое проявление цитостатической терапии за счет снижения пиковых концентраций препарата в крови [18]. Характер кровоснабжения опухолей челюстно-лицевой области, когда опухоль полностью кровоснабжается катетерируемой артерией, определяет целесообразность длительного капельного введения лекарственного препарата [19].

Одним из наиболее удобных методов регионарной химиотерапии при опухолях головы и шеи является внутриартериальная химиотерапия, осуществляемая путем катетеризации наружной сонной артерии или ее ветвей (в основном это поверхностно-височная артерия) [20–22, 8]. Анализ литературы по применению внутриартериальной химиотерапии при лечении злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух показывает достаточно высокую эффективность непосредственных результатов лечения. Ученые из США описали полный эффект в 48% случаев после использования внутриартериальной химиотерапии у больных с остеосаркомой верхней челюсти [23].

На основании вышеуказанных данных целью нашей работы является изучение роли длительной внутриартериальной химиотерапии в хирургическом лечении больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы

В период 2000–2008 и в 2014 г. в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз лечились 246 больных с местно-распространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. У 37 (15,4%) из них гистологически обнаружены злокачественные неэпителиальные опухоли. Из этих 37 больных мужчин было 23 (61,1%), женщин – 14 (37,8%). Возрастной состав пациентов в исследуемой группе колебался от 15 до 74 лет. По морфологической структуре наиболее часто диагностированы остеосаркома у 12 (32,4%) больных, далее – нейrogenная саркома – 7 (18,9%), фибросаркома – 7 (18,9%), хондросаркома – 4 (10,8%), рабдомиосаркома – 3 (8,1%), злокачественная фиброзная гистиоцитома – 3 (8,1%) и наименьше диагностирована злокачественная гемангиоперицитома – у 1 (2,7%) больного (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных с первичными злокачественными опухолями верхней челюсти полости носа и околоносовых пазух согласно гистологической классификации

Гистологическая форма	Всего	%
Остеосаркома	12	32,4
Нейrogenная саркома, эзтезионеробластома	7	18,9
Фибросаркома	7	18,9
Хондросаркома	4	10,8
Рабдомиосаркома	3	8,1
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	3	8,1
Злокачественная гемангиоперицитома	1	2,7
Итого	37	100

Чаще всего исходной локализацией опухоли была верхняя челюсть (у 27 (72,9%) больных), и реже они встречались в альвеолярном отростке верхней челюсти и твердом небе (у 7 (18,9%) больных), решетчатой кости (у 2 (5,4%) больных) и полости носа (у 1 (2,7%) больного). Регионарные метастазы в лимфатические узлы шеи были обнаружены у 6 (16,2%) больных. Лечение неэпителиальных злокачественных опухолей проводилось поэтапно. Больным на 1-м этапе проводилась предоперационная химиолучевая терапия. На 2-м этапе – хирургическое лечение, которое состояло из перевязки наружной сонной артерии (в 3- и 4-й группах больных) и из различных вариантов резекции верхней челюсти. Больные в зависимости от метода лечения на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия (13 больных); 3) системная полихимиотерапия и лучевая терапия (5 больных); 4) лучевая терапия с последующей операцией (9 больных).

Больным 1- и 2-й групп длительную регионарную внутриартериальную химиотерапию проводили путем перевязки и катетеризации наружной сонной артерии. Наиболее часто нами использовалась схема: цисплатин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 6–8 ч с гипергидратацией № 4 в суммарной дозе 100 мг; доксорубин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 8 ч № 3 в суммарной дозе 60–80 мг и циклофосфан 400 мг/м² № 2 в суммарной дозой 1000–1200 мг, только внутримышечно. В 3-й группе больные получали системную химиотерапию внутривенно капельным путем по этой же схеме и в такой же суммарной дозе. В 1-й группе с целью улучшения воздействия химиотерапии и лучевой терапии у 10 больных параллельно проводили локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 МГц с доведением температуры до 41–43 °С в опухоли [24].

После окончания сеанса химиотерапии проводили лучевую терапию по РОД 3 Грей в день, 5 раз в нед, СОД 40 Грей. Через 3–4 нед после окончания неoadъювантного лечения больные подверглись оперативному вмешательству. При отказе от операции и при наличии противопоказаний больным проводили системную химиотерапию и телегамматерапию до СОД 60 Грей.

Результаты и обсуждение

У всех больных после завершения внутриартериальной регионарной полихимиотерапии отмечено значительное уменьшение болей в области опухолевого поражения, головные боли, улучшение носового дыхания. Предоперационная полихимиотерапия и лучевая терапия проводились для повышения резектабельности и улучшения противоопухолевого эффекта с последующим уменьшением объема операции.

Хирургическое лечение на втором этапе комплексного лечения было проведено у 31 (83,7%) из 37 больных (табл. 2). Остальным 6 (16,2%) больным хирургическое лечение не проведено на первичном очаге. Причиной непроведения хирургического лечения были отказ больных от операции, возраст больных, сопутствующие заболевания, нерезектабельность опухоли и другие причины.

В 1-й группе из 10 больных у 7 (70%) больных производили операцию на верхней челюсти. Во 2-й группе из 13 больных у 10 (76,9%) больных производили операцию на верхней челюсти. В 3-й все 5 больных также подверглись операции на верхней челюсти. В последней, 4-й группе всем 9

(100%) больным производили операцию на верхней челюсти.

По объему операций на первичном очаге произведена частичная резекция верхней челюсти, удаление пораженной анатомической структуры у 2 (6,4%) больных. Резекция верхней челюсти произведена у 14 (45,1%) больных. Расширенная резекция верхней челюсти произведена у 13 (41,9%). Резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты произведена у 1 (3,2%) больного. Резекция решетчатой пазухи произведена у 1 (3,2%) больного.

Несмотря на то что в 1- и 2-й группах больных с местно-распространенными формами опухоли больше, чем в 3- и 4-й группах, расширенные резекции верхней челюсти в процентном соотношении были почти одинаковы во всех группах. Эти данные связаны с тем, что при регионарной внутриартериальной химиотерапии увеличивается концентрации химиопрепаратов в опухоли, что позволило добиться максимального повреждения опухоли и тем самым дало возможность перевести 3 больных из нерезектабельного состояния в резектабельное и уменьшить объем операции у 3 больных.

У 24 (77,4%) больных проведены радикальные операции, а остальным 7 (22,6%) больным проведены условно радикальные операции в связи прорастанием опухоли в передних и средних черепных ямках. В 3- и 4-й группах по 1 больному в связи с регионарными метастазами на шее произведены операции – радикальная шейная дессекция. У остальных 4 больных одиночные регионарные метастазы на шее обнаружены во время перевязки наружной сонной артерии. У 2 больных

Таблица 2. Характеристика произведенных операций у больных с местно-распространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух

По объему операции	Операции	Всего, n=31 (83,7%)	1-я группа, n=7 (70%)	2-я группа, n=10 (76,9%)	3-я группа, n=5 (100%)	4-я группа, n=9 (100%)
По объему операции на первичном очаге	Частичная резекция верхней челюсти	2 (6,4%)	—	1 (10%)	—	1 (11,1%)
	Резекция верхней челюсти	14 (45,1%)	3 (42,8%)	5 (50%)	3 (60%)	3 (33,3%)
	Расширенная резекция верхней челюсти	13 (41,9%)	3 (42,8%)	4 (40%)	2 (40%)	4 (44,4%)
	Резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты	1 (3,2%)	1 (14,2%)	—	—	—
	Резекция решетчатой пазухи	1 (3,2%)	—	—	—	1 (11,1%)
По радикальности	Радикальная операция	24 (77,4%)	5 (71,4%)	8 (80%)	4 (80%)	7 (77,7%)
	Условно радикальная операция	7 (22,6%)	2 (28,6%)	2 (20%)	1 (20%)	2 (22,2%)
По объему операции на шее	Перевязка и катетеризация наружной сонной артерии	23 (62,1%)*	10 (100%)	13 (100%)	—	—
	Перевязка наружной сонной артерии	10 (32,2%)	—	—	4 (80%)	6 (66,6%)
	ФФИШК	2 (6,4%)	—	—	1 (20%)	1 (11,1%)
	Не оперирован	2 (6,4%)	—	—	—	2 (22,2%)

* Значения подобраны по горизонтальной линии по отношению от общего количества 37 больных, в I и II группах у всех больных произведена перевязка и катетеризация наружной сонной артерии. Вертикальные значения взяты по отношению 31 оперированного больного.

образовался послеоперационный дефект на лице в связи с прорастанием опухоли в мягкие ткани лица, им в дальнейшем произведена пластическая операция на лице.

Выводы

1. При регионарной внутриартериальной химиотерапии увеличивается концентрации химиопрепаратов в опухоли, что позволяет добиться максимального повреждения опухоли.

2. У больных, получивших неoadъювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию, удалось уменьшить объем операции по сравнению с больными, получавшими системную химиотерапию.

3. Использование регионарной внутриартериальной химиотерапии дает возможность переводить больных из нерезектабельного состояния в резектабельное.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кропотов М.А. Неэпителиальные злокачественные опухоли челюстей. Особенности клинического течения, лечение, прогноз. Материалы XIII Российского онкологического конгресса. М., 2009, с. 36.
2. McMains K. Christopher. Pathology: Sarcomas of the Head and Neck. E Medicine. 16.10.2007. <http://www.emedicine.com/ent/topic675.htm> (дата обращения: 09.01.2008 г.).
3. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Алешин В.А. Саркомы основания черепа. Принципы лечения, отдаленные результаты и факторы прогноза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 3, с. 16-29.
4. Кисличко А.Г. Химиотерапия в комбинированном и комплексном лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и верхней челюсти. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., МНИОИ им. П.А. Герцена. 1998, 45 с.
5. Соболевский В.А., Кропотов М.А., Алиев М.Д. Роль и место микрохирургии в онкологии. Российский онкологический журнал. М., 2009, № 1, с. 14-20.
6. Чиссов В.И., Решетов И.В., Кравцов С.А. и соавт. 1000 операций микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей в онкологии. Российский онкологический журнал. М., 2009, № 1, с. 4-13.
7. Shilpa Chatni, Rajeev Sharan, Daxesh Patel, Subramania Iyer, Ram mohan Tiwari, Moni Abraham Kuriakose. Transmandibular Approach for Resection of Maxillary Sinus Tumors Extending to Pterygopalatine and Infratemporal Fossae. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies (IFHNOS 2010 Seoul, Korea). Abstract Book. 15-19 June 2010, p. 160.
8. Yao K., Takahashi H., Inagi K. et. al. Treatment of Maxillary Sinus Carcinoma: Clinical Results Using the Kitasato Modality. Source. Acta Oto-Laryngologica. 2002, v. 122, Suppl. 547, No. 2, p. 15-19.
9. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., МНИОИ им. П.А. Герцена. 1997, 38 с.
10. Koichi Isobe, Takashi Uno, Toyoyuki Hanazawa, Hiroyuki Kawakami, Seiji Yamamoto, Homare Suzuki et al. Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. Japan J. Clinical Oncology. 2005, v. 35, No. 11, p. 633-638.
11. Процык В.С., Трембач А.М., Коробко Е.В., Гарбар Л.И. Комбинированное лечение больных верхней челюсти. Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ. Тез. докл. 14-16 мая. Ташкент, 2008, с. 166.
12. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., МНИОИ им. П.А. Герцена. 1997, 38 с.
13. Ferrari V.D., Maroldi R., Ferrari L., Battaglia G., Grisanti S., Consoli F. et al. Intra arterial locoregional chemotherapy with high dose cisplatin (IHCT) in locally advanced or relapsed H&N cancer. Annals of Oncology. In: 33rd ESMO Congress Scientific Committee, editors. Proceedings of the 33rd ESMO Congress; 2008 September 12-16; Supplement 8: Abstracts book. 2008, v. 19, p. 223.
14. Fujishiro Y., Nakao K., Watanabe K., Ebihara Y., Nakamura N., Mori H., Hayashi N., Asakage T. A new aspect of trimodal therapy with superselective intra-arterial chemotherapy in maxillary sinus carcinoma. Acta Otolaryngol. Suppl. 2007, v. 559, p. 151-156.
15. Samant S., Licitra L., Locati L.D., Cavina R., Garassino I., Mattavelli F., Pizzi N. et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. Ann. Oncol. 2003, v. 14, p. 367-372.
16. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Сдвижков А.М. Онкология (национальная программа). М., «ГЕОТАР-Медиа». 2008, 1060 с.
17. Hiroaki Nakatania, Kahori Hirosea, Noboru Matsumotoa, Kazuhiro Yamakawaa, Akinobu Kakigia, Taizo Takedaa. A Totally Implanted Intra-Arterial Chemotherapy System for Advanced Maxillary Sinus Carcinoma New Approaches and Results in Otolaryngology. ORL. 2009, v. 71, No. 1, p. 116-122.
18. Homma A., Furuta Y., Suzuki F., Nagahashi T., Hatakeyama H., Ushikoshi S. et al. Superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concurrent radiotherapy for advanced paranasal sinus cancer. 2003 ASCO Annual Meeting, Abstract No. 2085. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003, p. 22.
19. Kazushi Kishi, Masahiro Matsunaka, Morio Sato, Tetsuo Sonomura, Mikiyoshi Sakurane, Koji Ueda. T1 and T2 Lip Cancer: A Superselective Method of Facial Arterial Infusion Therapy – Preliminary Experience. Radiology. 1999. v. 213, p. 173-179.
20. Кисличко Л.Г., Борисов В.И., Ольшанский В.О. Лечение при рецидиве рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием внутриартериальной инфузионной химиотерапии и локальной гипертермии. Российский онкологический журнал. М., 1996, № 3, с. 27-29.
21. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Финкельштерн М.Р., Тяншин С.В. Современные технологии лечения при опухолях верхней и нижней челюсти, слизистой оболочки дна полости рта. Вестник Московского онкологического общества. М., 2003, № 4, с. 3-4.
22. Чиж Г.И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону, Рост. Издат. 2002, 89 с.

23. Lee Y.Y., Dimery I.W., Van Tassel P., De Pena C., Blacklock J.B., Goepfert H. Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 1989, v. 115, p. 503-511.
24. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. Ростов-на-Дону: Эверест. 2001, с. 81.
Статья поступила 09.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

VALUE OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN SURGICAL TREATMENT OF NON EPITHELIAL MALIGNANT TUMORS OF MAXILLA, NASAL AND PARANASAL SINUSES

Khasanov A.I.¹, Bekmirzayev R.M.¹, Yusupov B.Y.¹, Khasanov A.I.²

¹Head and Neck tumors department, National Research Center of Oncology MH of RUz, Tashkent

²Tashkent stomatologic institute, department of maxillofacial surgery. MH of RUz

Key words: non-epithelial tumors of maxilla, intra arterial chemotherapy, surgery, sarcoma of head and neck

Background. To study a role of long intra arterial chemotherapy in surgical treatment of patients with non-epithelial malignant tumors of the maxilla, cavity of a nose and the paranasal sinuses.

Methods. During the period 2000–2008 and in 2014 38 patients with non-epithelial malignant tumors of the maxilla and the paranasal sinuses were treated. Patients depending on a method of treatment at the first stage were divided into 4 groups: 1) long intra-arterial chemotherapy with local UHF-hyperthermia and radiation therapy (10 patients); 2) long intra-arterial chemotherapy and radiation therapy (13 patients); 3) systemic chemotherapy and radiation therapy (5 patients); 4) radiation therapy with a subsequent operation (9 patients).

Results. Surgical treatment at the second stage of complex treatment, was carried out in 31 (83,7%) out of 37 patients. Partial resection of the maxilla, removal of the struck anatomical structure was done in 2 (6,4%) patients. Maxilla resection was done in 14 (45,1%) patients. Extended maxilla resection was performed in 13 (41,9%) pts. Maxilla resection with orbital exenteration was made in 1 (3,2%) case. Ethmoid sinus resection was performed in 1 (3,2%) patients.

Conclusion. Thus, neoadjuvantny intraarterial chemotherapy in the 1st and 2nd groups of patients, allowed to reduce the volume of surgeries than at sick 3rd and 4th groups, which received traditional methods of treatment.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ – ПРОБЛЕМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРАВОВОГО МЕХАНИЗМА И ПОВЫШЕНИЕ КОНКУРЕНТНОЙ СПОСОБНОСТИ

А.П. Николаев, Д.В. Бутюгин, К.Н. Жуков

Московский технический университет им. Н.Э. Баумана

Ключевые слова: медицинские изделия, производство медицинских изделий, государственное регулирование обращения медицинских изделий, нормативно-правовая база обеспечения обращения медицинских изделий, регистрация медицинских изделий, клинические испытания медицинских изделий.

Анализируется действующая нормативно-правовая база регулирования обращения медицинских изделий. Выявляются правовые проблемы, которые сдерживают развитие производства медицинских изделий. Обозначаются те нормы и правила, которые требуют совершенствования. В том числе: правила государственной регистрации медицинских изделий; предложено рассмотрение процедуры регистрации медицинских изделий в зависимости от класса риска. Дается оценка номенклатурного классификатора медицинских изделий, гармонизированного с глобальной номенклатурой медицинских изделий (GMDN). Обсуждается проект ФЗ «Об обращении медицинских изделий» и положения ряда нормативных правовых актов в сфере обращения медицинских изделий, содержащихся в Договоре о Евразийском экономическом союзе.

Вопросы нормативно-правового обеспечения обращения медицинских изделий занимают ведущее место в государственном регулировании рынка медицинских изделий, от решения которых во многом зависит реализация задачи по удовлетворению потребности здравоохранения в современной, качественной, эффективной и безопасной медицинской продукции отечественного производства [8].

Имеющаяся на сегодня нормативно-правовая база, регулирующая обращение медицинских изделий, определяется Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В целях его реализации разработаны и утверждены следующие подзаконные акты:

– Постановление Правительства Российской Федерации от 25.04.2012 г. № 970 «Об утверждении положения о государственном контроле за обращением медицинских изделий».

– Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 г. № 1416 «Об утвержде-

нии правил государственной регистрации медицинских изделий» с изменениями от 17.10.2013 г. и 17.07.2014 г.

– Постановление Правительства Российской Федерации от 19.06.2012 г. № 615 «Об утверждении правил ведения государственного реестра медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий».

– Приказ Минздрава России от 16.06.2012 г. № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий».

– Приказ Минздрава России от 15.08.2012 г. № 89н «Об утверждении порядка проведения испытаний в целях утверждения типа измерений, а также перечня медицинских изделий, относящихся к средствам измерений в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, в отношении которых проводятся испытания в целях утверждения типа измерений».

– Приказ Минздрава России от 16.05.2013 г. № 300н «Об утверждении требований к медицинским организациям, проводящим клинические испытания».

– Приказ Минздрава России от 21.12.2012 г. № 1353н «Об утверждении порядка организации и проведения экспертизы качества эффективности и безопасности медицинских изделий».

Адрес для корреспонденции

Николаев А.П.

E-mail: apnikolaev@yandex.ru

— Приказ Минздрава России от 09.01.2014 г. № 2н «Об утверждении порядка проведения оценки соответствия в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний медицинских изделий в целях их государственной регистрации».

— Приказ Минздрава России от 08.02.2013 г. № 58н «Об утверждении положения о совете по этике в сфере обращения медицинских изделий».

— Приказ Минздрава России от 01.03.2013 г. № 108 «Об утверждении состава Совета по этике в сфере обращения медицинских изделий».

— Национальный стандарт «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий» ГОСТ Р ИСО 14155-1-2008 и ГОСТ Р ИСО 14155-2-2008 (утвержден приказами Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22.12.2008 г. № 667-ст и № 668-ст).

— Приказ Минздрава России от 14.01.2013 г. № 737н «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по представлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий» и др.

Также принят Федеральный закон от 25.11.2013 г. № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Анализ утвержденных нормативно-правовых актов и правоприменительная практика [1–7] показывают, что как действующие, так и находящиеся в стадии согласования приказы и постановления сдерживают развитие производства медицинских изделий и требуют совершенствования. В частности, большая работа была проведена по изложению Правил государственной регистрации медицинских изделий. Проект постановления Правительства Российской Федерации был рассмотрен на заседании Координационного совета при Минздраве России по вопросам регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий, прошел общественное обсуждение. Однако в окончательной редакции не оказалось одного очень важного правила — установления процедуры регистрации медицинских изделий в зависимости от класса риска и наличия аналогов, как это принято в Европейском союзе.

Остается нерешенной проблема неопределенности термина «медицинские изделия». Так, деятельность стекольных заводов по производству изделий медицинского назначения осуществлялась до сих пор по ОКВЭД [9] 26.15.5 — производство лабораторных, фармацевтических и гигиенических изделий из стекла — и не лицензировалась. Этот статус был подтвержден Росздравнадзором (письмо от 05.02.2010 г. № 01-2209/10). Позднее Росздравнадзор (письмо от 08.07.2014 г. № 04-13856/14) указал, что, согласно Общероссийскому классификатору продукции ОК

005-93 [10], ампулы стеклянные, трубки стеклянные относятся к классу 94 «медицинская техника», деятельность по производству которых подлежит лицензированию. Данное решение, если оно будет иметь обратную силу, может привести к тяжелым последствиям, так как производители медицинского стекла будут выведены из правового поля, у них возникнут проблемы, которые приведут к падению производства медицинских изделий из стекла, что обязательно скажется на производстве жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Вопрос требует межведомственного решения в самое ближайшее время. Этот пример еще раз свидетельствует о необходимости срочного принятия Федерального закона об обращении медицинских изделий.

Большой объем работы выполнен Росздравнадзором по разработке Номенклатурного классификатора медицинских изделий, гармонизированного с глобальной номенклатурой медицинских изделий (GMDN) (http://www.roszdravnadzor.ru/national_foreign_medprod/classifier), что позволит корректно описать изделия соответствующего кода/вида, встроить отечественную систему классификации в международную и упростить процедуры классификации как зарубежных изделий на российском рынке, так и изделий, производимых в России, для доступа на иностранные рынки, многие из которых используют для классификации своих изделий GMDN. В то же время незавершенность задуманного продукта не позволяет полностью использовать возможности данной системы классификации.

Приказом Росстандарта от 31.01.2014 г. № 14-СТ введен в действие Общероссийский классификатор видов экономической деятельности (ОКВЭД 2) ОК 029-2014 (КДЕС ред. 2) и Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2) ОК 034-2014 (КПЕС-2008). Отмена классификатора кодов ОКП с 01.01.2015 г., без внесения в нормативные акты изменений, приведет к большим проблемам в обращении медицинских изделий.

Росздравнадзором регулярно проводится работа по информированию и консультированию разработчиков медицинских изделий по вопросам их регистрации путем проведения конференций, тренингов, участия в симпозиумах, круглых столах, где специалисты службы и экспертных организаций знакомят участников обращения медицинских изделий с изменениями, происходящими в законодательстве. Однако эффективность этих мероприятий нельзя назвать высокой. Об этом свидетельствует большой процент отказов в регистрации, как по причинам неправильного оформления документов, так и из-за разногласий при экспертизе. Есть случаи, когда разные эксперты по одинаковым ситуациям дают разные заключения — один положительное, а другой отрицательное. Не всегда заявители согласны с мнением экспертов. Бывают случаи очевидных ошибок, которые допускают эксперты. Для повышения результативности указанных выше меро-

приятней целесообразно практиковать регулярное обсуждение ошибок, допускаемых при оформлении и рассмотрении заявлений. О пользе такого обсуждения говорит совместная разработка методических рекомендаций, в которой участвовали представители Росздравнадзора и Союза ассоциаций и предприятий медицинской промышленности, после утверждения которых значительно улучшились трактования требований нормативно-правовых актов. В настоящее время на рассмотрении в Государственной Думе находится проект Федерального закона «О внесении изменений в главу 25 части второй Налогового кодекса», предусматривающий повышение размеров государственных пошлин с 2015 года за проведение экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий, которые составят от 45 000 рублей для класса 1 до 115 000 для класса 3. Для некоторых изделий (например, диагностика *in vitro*) высокие расходы, связанные с регистрацией, делают производство таких изделий нерентабельным.

В целях совершенствования системы регулирования обращения медицинских изделий и, прежде всего, правил их регистрации необходимы следующие меры:

1. Проанализировать основные причины отказа в регистрации медицинских изделий, типовые ошибки в оформлении документов, представляемых на регистрацию, и подготовить предложения по организации информирования и консультирования разработчиков медицинских изделий по вопросам их регистрации. Такую работу может выполнить Союз ассоциаций и предприятий медицинской промышленности совместно с Росздравнадзором.

2. Рассмотреть проблемы, связанные с регистрацией медицинских изделий, с привлечением Союза ассоциаций и предприятий медицинской промышленности Росздравнадзора.

3. Разработать поправки в методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий с учетом положений Постановления Правительства Российской Федерации от 17.07.2014 г. № 670 «О внесении изменений в Правила государственной регистрации медицинских изделий» в части упрощения процедуры регистрации для медицинских изделий:

- а) отнесенных к 1-му классу в зависимости от потенциального риска их применения, в соответствии с номенклатурной классификацией, а также изделий, имеющих международную сертификацию по стандарту ИСО 13485 и Директиве 93/42 ЕЕС и сертификацию СЕ;

- б) при наличии аналога, зарегистрированного в Российской Федерации;

- в) отнесенных к классам 2а и 2б в зависимости от потенциального риска их применения, в соответствии с номенклатурной классификацией и в отношении которых в технической и эксплуатационной документации предусмотрены монтаж и специальные помещения.

4. Разработать дополнения в проект Федерального закона об обращении медицинских изделий для эффективного регулирования вышеуказанных проблем.

5. Организовать работу по повышению квалификации экспертов, осуществляющих экспертизу медицинских изделий для целей их регистрации.

6. Разработать механизм досудебного рассмотрения разногласий между экспертной организацией и заявителем по результатам регистрации медицинских изделий.

7. Определить предельные оптовые и предельные розничные надбавки к фактическим отпускным ценам производителей на медицинские изделия, входящие в перечень важнейших и жизненно необходимых медицинских изделий.

8. Ввести ускоренную процедуру регистрации инновационных лекарственных средств и медицинских изделий и изделий, разрабатываемых в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

9. Внести изменения в приказ Минздрава России № 2н от 09.01.2014 г. по оценке соответствия, уточняющие необходимость предоставления образцов для проведения клинических испытаний.

10. Необходимо перенести срок действия ОКП ОК 005-93 до 01.01.2016 г.

11. Решить вопрос нормативно-правового регулирования производства изделий из медицинского стекла.

12. Привести в соответствие с действующим законодательством перечень видов медицинских изделий, исключив из него позиции, не относящиеся к медицинским изделиям, исходя из определения медицинского изделия, приведенного в Федеральном законе от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ, а также более четко определить порядок внесения изменений и дополнений в указанный перечень. Государственным органам необходимо опубликовать исчерпывающий перечень нормативных актов, устанавливающих требования к медицинским изделиям по качеству эффективности и безопасности.

13. Разработать для организаций, проводящих клинические исследования, инструкции по проведению клинических испытаний и оценке анализа их результатов и составлению протокола исследований.

14. Установить дифференцированный размер госпошлины за экспертизу медицинских изделий не только исходя из класса риска, но и из установления объективных различий в требованиях к процедуре проведения их государственной регистрации и с учетом трудозатрат экспертов на проведение экспертизы, а также установления пониженного коэффициента для госпошлин за экспертизу качества, эффективности и безопасности изделий для диагностики *in vitro*.

15. В целях совершенствования системы регулирования обращения медицинских изделий и, прежде всего, правил их регистрации представляется необходимым:

Разработка поправок в методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эф-

фективности и безопасности медицинских изделий с учетом положений Постановления Правительства Российской Федерации от 17.07.2014 г. № 670 «О внесении изменений в правила государственной регистрации медицинских изделий» в части упрощения процедуры регистрации для медицинских изделий:

а) отнесенных к 1-му классу в зависимости от потенциального риска их применения, в соответствии с номенклатурной классификацией, а также изделий, имеющих международную сертификацию по стандарту ИСО 13485 и Директиве 93/42 ЕЕС и сертификацию СЕ;

б) при наличии аналога, зарегистрированного в Российской Федерации;

в) отнесенных к классам 2а и 2б в зависимости от потенциального риска их применения, в соответствии с номенклатурной классификацией и в отношении которых в технической и эксплуатационной документации предусмотрены монтаж и специальные помещения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулькова М.В., Хасанова З.З. Актуальные проблемы нормативно-правового регулирования деятельности по обращению изделий медицинского назначения. Вестник Росздравнадзора. 2008, № 4, с. 61-64.
2. Опимах М.В., Попов О.И., Комарова Т.Я., Крылова Т.Г. Государственная регистрация изделий медицинского назначения. Вестник Росздравнадзора. 2011, № 5, с. 13-15.

3. Ковалев В.А. Регистрация изделий медицинского назначения и выдача разрешений на применение медицинских технологий в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора. 2009, № 5, с. 54-59.
4. Опимах М.В. Законодательное упорядочение правил государственного контроля (надзора) и порядка оказания государственных услуг: основные наветы. Вестник Росздравнадзора. 2012, № 4, с. 4-9.
5. Комарова Т.Я., Крылова Т.Г. Таможенный союз: новые возможности для гармонизации порядка обращения медицинских изделий. Вестник Росздравнадзора. 2011, № 5, с. 4-7.
6. Борзова М.К. Изделия медицинского назначения: переходный период регулирования. Вестник Росздравнадзора. 2011, № 8, с. 68-71.
7. Тельнова Е.А. О совершенствовании государственного контроля за обращением медицинских изделий. Вестник Росздравнадзора. 2013, № 1, с. 14-21.
8. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 г. № 91 (ред. от 24.10.2012 г.) «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
9. Приказ от 22 ноября 2007 г. № 329-СТ «О принятии и введении в действие изменения 1/2007 ОКВЭД к общероссийскому классификатору видов экономической деятельности ОК 029-2001 (КДЕС, ред. 1), общероссийского классификатора видов экономической деятельности ОК 029-2007 (КДЕС, ред. 1.1) и общероссийского классификатора продукции по видам экономической деятельности ОК 034-2007 (КПЕС 2002) Агентства по техническому регулированию и метрологии Министерства промышленности и энергетики Российской Федерации».
10. Постановление комитета Российской Федерации по стандартизации, метрологии и сертификации от 30 декабря 1993 г. № 301.

Статья поступила 20.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

GOVERNMENT REGULATION OF THE TREATMENT OF MEDICAL DEVICES - PROBLEMS IMPROVING THE LEGAL FRAMEWORK AND ENHANCING THE COMPETITIVENESS OF DOMESTIC PRODUCTION

Nikolaev A., Butyugin D., Zhukov K.

Bauman Moscow state technical university, Moscow, Russian Federation

Key words: medical devices, manufacture of medical devices, government regulation of medical devices, regulatory framework to ensure the treatment of medical devices, registration of medical devices, clinical trials of medical devices.

Existing legal framework regulating the management of medical devices is analyzed. Legal problems that hinder the development of production of medical devices are identified. Those rules and regulations that require improvement are denoted, including rules of state registration of medical devices, suggested consideration of the procedure of registration of medical devices depending on the class of risk. Nomenclature of the classifier of medical devices, harmonized with the global medical device nomenclature (GMDN) is widely discussed together with the draft of Federal Law «Management of medical devices» and a number of normative legal acts in the field of medical devices contained in the agreement of Eurasian Economic Union.

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2015

II научно-практическая конференция

«Позитронная эмиссионная томография в онкологии.
Возможности ПЭТ в оценке эффективности лечения»

19 февраля 2015

г. Москва, Россия

oncology.ru

ESMO Symposium on Signalling Pathways in Cancer

13–14 марта 2015

2015 – Targeting the MAPK pathway:

From RAS to MEK Barcelon Sp

Esmo.org

**10 Юбилейная международная научно-практическая
конференции «Клиническая онкорadiология»**

18–19 марта 2015

РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Oncology.ru

28th EMSOS

29 апреля – 1 мая 2015

Афины, Греция

Emsos.org

EUROSPINE 2 and Spring Specialty Meeting

23–5 апреля 2015

Eurospine.org

Global Spine Congress

20–23 мая 2015

Buenos-Aires, Argentina

www.gsc2015.org

Charite Spine Tumor Days

31 мая – 1 июня 2015

Berlin, Germany

Eurospine.org

ASCO

29 мая – 2 июня 2015

Chicago, IL, USA

Asco.org

Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи

02–04 июля 2015

Экспертный совет EESG

Томск, Россия

Eesg.ru

Eurospine 2015

2–4 сентября 2015

Copenhagen, Denmark

Eurospine.org

European Cancer Congress 2015

25–29 сентября

Vienna, Austria,

Esmo.org

36 SICOT Orthopaedic World Congress

17–19 сентября 2015

Guangzhou, China

Sicot.org

18th General Meeting

6–10 октября 2015

2015, Orlando, Florida,

US MSTs/ISOLS 2015

Isols.info

2015 CTOS Annual meeting

4–7 ноября 2015

Salt Lake City, UT, USA

Ctos.org

17–19 ноября 2015

XIX Российский Онкологический Конгресс

Rusoncoweb.ru

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!



Н.И. Переводчикова
10 октября



И.Б. Щепотин
03 ноября



В.В. Дворниченко
04 ноября



И.В. Поддубная
11 ноября



Е.Ш. Чойнзонов
11 ноября



А.М. Гарин
14 ноября



С.А. Тюлядин
16 ноября



А.Т. Амирасланов
17 ноября



Е.М. Трещалина
17 ноября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

1. К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описание случаев из практики, письма в редакцию. Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. При подаче материалов в редакцию подразумевается, что данные материалы одновременно не рассматриваются редакционными советами других изданий.

2. Рукопись направляется в редакцию с сопроводительным письмом от учреждения, в котором выполнена работа. В письме должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы.

Рукопись должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться информационной страницей, на которой будут указаны: имя, адрес, номер телефона и факса, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива, что означает согласие на публикацию представленной работы. Подача материалов для публикации означает автоматическую передачу авторских прав автору издательству с момента физического их получения. Принятая к печати документация становится постоянной собственностью журнала и не подлежит частичному или полному воспроизведению без письменного разрешения редакции. **Работы, принятые для публикации другими редакциями, не принимаются.** Получение разрешений на воспроизведение иллюстраций, таблиц и т. д., опубликованных в других печатных изданиях и использованных в данном печатном материале, возлагается на автора публикации. Редакция оставляет за собой право сокращения объема публикаций без согласования с автором. **Рукописи авторам не возвращаются.**

3. К рассмотрению принимаются работы, написанные на русском языке. Материалы должны быть представлены в напечатанном виде в 2 экземплярах, а также в электронном виде.

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

Первая страница должна содержать: название работы на русском и английском языках, список авторского коллектива (И.О. Фамилия) на русском и (Фамилия И.О.) английском языках, полное название учреждения, где проводилась данная работа (название учреждения, город) на русском и английском языках, адрес для корреспонденции на русском и английском языках (включая телефон, факс и адрес e-mail), ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках, а также отдельной строкой информацию о количестве страниц, рисунков (цветных и черно-белых), графиков и таблиц, источников литературы.

Резюме на двух языках (рус. и англ.) обязательно для всех публикаций.

Для оригинальных статей — не более 1500 знаков с пробелами, должно содержать следующие выделенные подрубрики:

— цель работы	— Background
— материалы и методы	— Methods
— результаты	— Results
— заключение	— Conclusion

Для всех остальных публикаций (лекций, обзоров, случаев из практики, статей для рубрики «обмен опытом») резюме должно содержать не более 750 знаков с пробелами и кратко отражать суть работы.

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визируются авторами на полях рукописи, **а в электронном виде — на полях значком «визирую»**, что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.

Для лекарственных препаратов следует указывать международные названия за исключением тех препаратов, для которых международные названия не предусмотрены.

Таблицы и иллюстрации

Число таблиц в представляемых рукописях не должно превышать 3, рисунков — не более 6 (включая цветные фотографии). Таблицы и иллюстрации (пронумерованные арабскими цифрами) должны быть расположены **на отдельных страницах**. Подписи к рисункам печатаются **на отдельных страницах**. Не следует использовать фоновую заливку таблиц и рисунков. По возможности следует сгруппировать несколько иллюстраций в единый блок для печати (макс. размер блока 180 × 225 мм). На обратной стороне каждой иллюстрации карандашом укажите номер рисунка, фамилию автора и «верх» изображения. Для электронных версий при сканировании используйте разрешение 300 dpi для цветного изображения и 800–1200 dpi для черно-белого, формат файла — TIFF.

Цветные иллюстрации: допускается включение в 1 публикацию не более 4 цветных фотографий размером 90 × 120 мм.

Литература

В списке литературы использованные источники приводятся **по порядку цитирования** в тексте с указанием всех авторов с инициалами, названия книг, журналов, места издания, издательства, года издания, тома и номера выпуска, страниц «от» и «до». Следует использовать сокращения названий журналов в соответствии с Index Medicus System. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки в тексте указывают арабскими цифрами в [квадратных скобках]. В списке литературы могут быть указаны только ссылки, использованные в тексте. Если число авторов составляет не более 4, то указываются все авторы. Если число авторов превышает 4, то указываются Ф.И.О. первых 3 авторов, а далее «соавт.» или «et al.». Правильность написания литературных источников дополнительно визируется авторами на полях списка литературы.

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

— Указать тип исследования (например: одномоментное, «случай-контроль», проспективное).

— Назвать популяцию, из которой набирались выборка. Если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них.

— Перечислить критерии включения и исключения наблюдений. Если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно.

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

2) Давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

3) Указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя).

4) Указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

В разделе «Результаты» следует:

1) Расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и среднее квадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

Внимание! Стандартную ошибку среднего (m) в качестве описательной статистики использовать не следует.

2) Приводить число наблюдений для каждого описываемого признака в каждой группе, как в тексте, так и в таблицах и рисунках. Также в таблицах и рисунках (либо их заголовках) необходимо указывать, какие описательные статистики на них представлены.

3) При приведении уровня значимости (p) необходимо указывать метод статистического анализа, в ходе которого данный уровень значимости рассчитан. Уровень значимости рекомендуем приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$).

4) При использовании параметрических методов статистического анализа (например, T -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

5) При исследовании **эффективности диагностических методов** следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

6) При исследовании **эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики)** необходимо приводить результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в

результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

Обзоры (общий объем — до 23 страниц): включают название статьи и Ф.И.О. авторов на русском и английском языках, название учреждения на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках, **резюме на русском и английском языках**. Список литературы не должен превышать 20% общего объема текста.

Лекции

Лекции (общий объем — до 23 страниц): возможен произвольный стиль изложения; название и Ф.И.О. авторов, ключевые слова и **резюме** следует **представлять** на русском и английском языках. Требования к иллюстративному материалу — такие же как для оригинальных статей. При желании авторов к лекции прилагается список литературы с обязательными ссылками в тексте по приведенным выше правилам. Список литературы к тексту лекций не должен превышать 10 наименований из числа основополагающих работ, доступных широкому кругу читателей.

Описание случаев из практики

Данные материалы должны содержать не более пяти страниц печатного текста и не более трех таблиц или рисунков.

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованному в журнале материалам, не должны превышать одной печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

Электронная версия должна содержать только информацию, относящуюся к данной работе.

Для записи текста и иллюстраций, графиков, таблиц используйте гибкие диски 3,5", CD-ROM или Zip-диски. Допускается сжатие информации в формате zip.

Электронный носитель должен сопровождаться следующей информацией: первой строкой укажите краткое название Вашей статьи, затем Ваши имя и фамилию, затем почтовый и электронный адреса, а также номера контактных телефонов. Далее укажите программное обеспечение, в котором выполнена работа.

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

Рукописи авторам не возвращаются. **Материалы, не отвечающие данным требованиям, к публикации не принимаются.**

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции
Сушенцову Евгению Александровичу
115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: 8 (495) 324-96-49, 8-916-928-63-02
E-mail: crcspine@rambler.ru

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

Н.Е. Кушлинский, И.В. Бабкина, Ю.Н. Соловьев, И.В. Булычева, Г.Н. Мачак, М.Д. Алиев

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: FGF-1, FGF-2, эндостатин, опухоли костей, сыворотка крови

Molecular-biology markers in the serum of patients with primary bone tumors

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Bulicheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: FGF-1, FGF-2, endostatin, bone tumors, serum

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. *Molecular Medicine*. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.

2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Related Cancer*. 2000, v. 11, p. 165-197.

3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibroblast growth factor 8. *Endocrinology*. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.

10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.

11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Оформить подписку на 1-е полугодие 2015 г.

на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», Вы можете:

- 1 — на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1 том, индекс 13157
- 2 — в издательстве, начиная с любого номера. В год выходит 4 номера журнала.

Оформить подписку в издательстве можно следующим образом:

1. Заполните формуляр подписчика и банковскую форму.
2. Вырежьте и оплатите квитанцию в любом отделении СБЕРБАНКА России.
3. Копию квитанции об оплате и формуляр подписчика перешлите нам удобным для Вас способом:
 1. По почте. Адрес редакции: 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69, оф. 208.
 2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru pharmpr@com2com.ru
 3. По факсу. 8 (499) 724-39-02.

Стоимость 1 экземпляра журнала — 300 руб.
годовой подписки — 1200 руб.



Формуляр подписчика

САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Фамилия

Имя

Отчество

Адрес доставки Почтовый индекс:

Адрес:

Контактный телефон с кодом города:



Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Московский банк Сбербанка России ОАО, 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Московский банк Сбербанка России ОАО, 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Квитанция

Кассир